

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

30.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 2004年 6月 7日  
Date of Application:

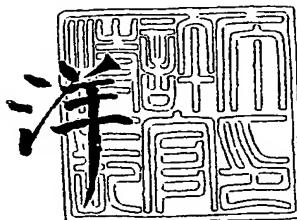
出願番号 特願2004-167941  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2004-167941]

出願人 塩野義製薬株式会社  
Applicant(s):

2005年 1月14日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3122706

**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** 04P00049  
**【提出日】** 平成16年 6月 7日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** A61K 31/41  
                   C07D261/02  
  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社  
                   内  
**【氏名】** 福井 喜一  
  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社  
                   内  
**【氏名】** 笹谷 隆司  
  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社  
                   内  
**【氏名】** 松村 謙一  
  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社  
                   内  
**【氏名】** 石塚 夏樹  
  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社  
                   内  
**【氏名】** 矢野 利定  
  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社  
                   内  
**【氏名】** 神田 泰彦  
  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000001926  
**【氏名又は名称】** 塩野義製薬株式会社  
  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 100108970  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 山内 秀晃  
**【電話番号】** 06-6455-2056  
  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100113789  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 杉田 健一  
**【電話番号】** 06-6455-2056  
  
**【先の出願に基づく優先権主張】**  
**【出願番号】** 特願2003-403274  
**【出願日】** 平成15年12月 2日  
  
**【先の出願に基づく優先権主張】**  
**【出願番号】** 特願2004-121635  
**【出願日】** 平成16年 4月16日

**【手数料の表示】**

【予納台帳番号】 044602  
【納付金額】 16,000円

**【提出物件の目録】**

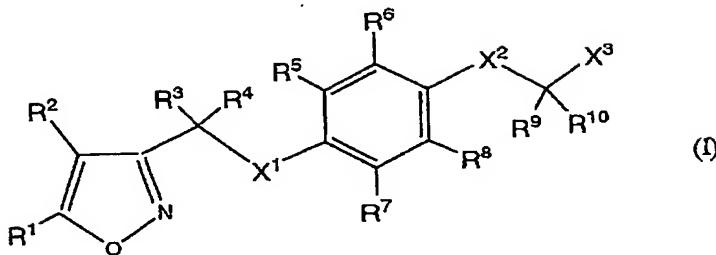
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 9720909  
【包括委任状番号】 9905998

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(式中、

$R^1$ はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^2$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有置いてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有置いてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有置いてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有置いてもよいアリール、置換基を有置いてもよいアリールオキシ、置換基を有置いてもよいアリールチオまたは置換基を有置いてもよいヘテロ環式基であり、

$R^3$ および $R^4$ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよい低級アルケニル、置換基を有置いてもよい低級アルキニル、置換基を有置いてもよいアリールまたは置換基を有置いてもよいヘテロ環式基であり、

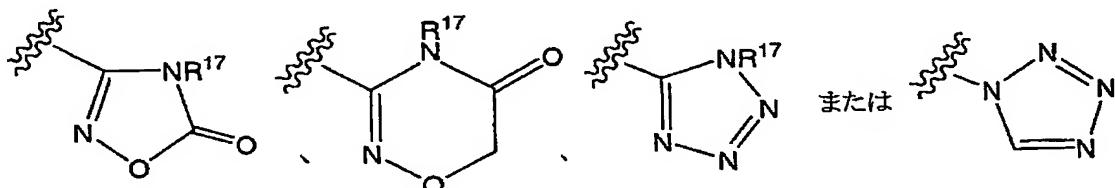
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよい低級アルケニル、置換基を有置いてもよい低級アルキニル、置換基を有置いてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよい低級アルキルチオ、置換基を有置いてもよいアシル、置換基を有置いてもよいアミノ、置換基を有置いてもよいアリール、置換基を有置いてもよいアリールオキシ、置換基を有置いてもよいアリールチオまたは置換基を有置いてもよいヘテロ環式基であり、 $R^6$ は $R^{14}$ または $R^{15}$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成してもよく、 $R^9$ および $R^{10}$ は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよいアミノまたは置

換基を有していてもよいアリールであり、R<sup>9</sup>はR<sup>16</sup>と一緒にになって結合を形成してもよ  
く、R<sup>10</sup>はR<sup>15</sup>と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成してもよく、  
X<sup>1</sup>は-O-、-S-、-NR<sup>11</sup>-（ここでR<sup>11</sup>は水素、置換基を有していてもよい低級  
アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルス  
ルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル）、-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>C O-、  
-(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)mO-、-(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)mS-または-O(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)m-（ここ  
でR<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は各々独立して水素または低級アルキルであり、mは1～3の整数）で  
あり、

X<sup>2</sup>は単結合、-O-、-S-、-NR<sup>14</sup>-（ここでR<sup>14</sup>は水素、置換基を有していても  
よい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級ア  
ルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルであり、R<sup>14</sup>はR  
6と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成してもよい）または-CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-（ここ  
でR<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は各々独立して水素または低級アルキルであり、R<sup>15</sup>はR<sup>6</sup>またはR<sup>10</sup>  
と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成してもよく、R<sup>16</sup>はR<sup>9</sup>と一緒になって  
結合を形成してもよい）であり、

X<sup>3</sup>はCOOR<sup>17</sup>、C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>18</sup>OR<sup>19</sup>、

### 【化2】



（ここでR<sup>17</sup>～R<sup>19</sup>は各々独立して水素または低級アルキル）である）  
で示される化合物（但し、R<sup>1</sup>が非置換低級アルキルかつR<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>が共にプロモかつ  
X<sup>1</sup>が-O-である化合物、R<sup>1</sup>が非置換低級アルキルかつX<sup>2</sup>が-CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-である化  
合物、およびR<sup>2</sup>が水素かつX<sup>2</sup>が-O-である化合物を除く）、そのプロドラッグ、それ  
らの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

### 【請求項2】

R<sup>1</sup>がハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいア  
リールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基である、請求項1記載の化合物、そ  
のプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

### 【請求項3】

R<sup>2</sup>が、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい  
低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい低級  
アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアリールまた  
は置換基を有していてもよいアリールチオである、請求項1記載の化合物、そのプロドラ  
ッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

### 【請求項4】

R<sup>2</sup>が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していても  
よい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい  
低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアリール  
または置換基を有していてもよいアリールチオである、請求項1記載の化合物、そのプロ  
ドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

### 【請求項5】

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が共に水素である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製  
薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

### 【請求項6】

$R^5$  および  $R^6$  が各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシであり、 $R^7$  および  $R^8$  は共に水素である、または置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシであり、 $R^7$  および  $R^8$  は共に水素である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項7】

$R^9$  および  $R^{10}$  が共に水素である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項8】

$X^1$  が O、S、NR<sup>11</sup>（ここで R<sup>11</sup> は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル）または CH<sub>2</sub>CO である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項9】

$X^3$  が COOR<sup>17</sup> である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項10】

$R^1$  が低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール（置換基としては、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキル）またはヘテロ環式基であり、 $R^2$  が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたはヘテロ環式基）、置換基を有していてもよい低級アルキニル（置換基としては、ハロゲンは、アリール）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ（置換基としては、ハロゲン）、アルコキシカルボニル、アシリル、置換基を有していてもよいアリール（置換基としては、アリール）、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシまたはアリールチオであり、

$R^3$  および  $R^4$  が各々独立して、水素、低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール（置換基としては、ハロゲン）であり、

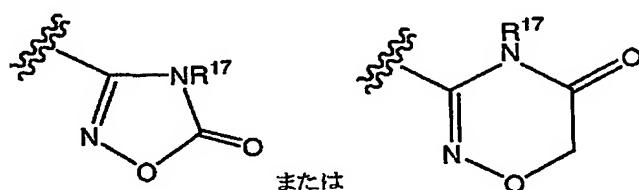
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は各々独立して、水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（置換基としては、ハロゲン）または置換基を有していてもよい低級アルコキシ（置換基としては、ハロゲン）、

$R^9$  および  $R^{10}$  が各々独立して水素または低級アルキルであり、 $R^9$  は  $R^{16}$  と一緒にになって結合を形成してもよく、

$X^1$  は O、S、NH または CH<sub>2</sub>CO であり、

$X^3$  は COOR<sup>17</sup>、C (=NR<sup>17</sup>) NR<sup>18</sup>OR<sup>19</sup>、

【化3】



（ここで R<sup>17</sup>～R<sup>19</sup> は各々独立して水素または低級アルキルである）である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項11】

$X^2$  が単結合または -O- である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項12】

$X^2$  が -CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-（ここで R<sup>15</sup> は水素または低級アルキルであり、R<sup>16</sup> は R<sup>9</sup> と一緒にになって結合を形成している）である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

**【請求項13】**

$X^2$ が $-NR^{14}-$ （ここで $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成している）または $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は $R^6$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成している、または、 $R^{15}$ は $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成かつて形成している）である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

**【請求項14】**

$R^2$ がハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})_mO-$ または $-(CR^{12}R^{13})_mS-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は $-O-$ であり、

$X^3$ は $COOH$ である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

**【請求項15】**

$R^1$ はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有している低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成しており、

$R^{10}$ 水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})_mO-$ または $-(CR^{12}R^{13})_mS-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は水素または低級アルキルであり、 $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成している）であり、

$X^3$ は $COOH$ である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

**【請求項16】**

$R^2$ がハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

ボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシリル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいチオカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $- (CR^{12}R^{13})_m O -$ または $- (CR^{12}R^{13})_m S -$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は単結合または $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ および $R^{16}$ は各々独立して水素である）

であり、

$X^3$ は $COOH$ である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

#### 【請求項17】

$R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ であり、

$X^2$ が $-NR^{14}-$ （ここで $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成している）または $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は $R^6$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成している）であり、

$X^3$ は $COOR^{17}$ （ここで $R^{17}$ は水素または低級アルキルである）である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

#### 【請求項18】

$R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成しており、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ であり、

$X^2$ が $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成かつ $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成している）であり、

$X^3$ は $COOR^{17}$ （ここで $R^{17}$ は水素または低級アルキルである）である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

#### 【請求項19】

請求項1～18のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。

#### 【請求項20】

請求項1～18のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするペルオキシソーム増殖活性化受容体アゴニストとして使用する医薬組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】ペルオキシソーム増殖活性化受容体アゴニスト活性を有するイソキサゾール誘導体

【技術分野】

**【0001】**

本発明はペルオキシソーム増殖活性化受容体（以下、PPARとする）アゴニスト活性を有し、医薬として有用な化合物に関する。

【背景技術】

**【0002】**

細胞内顆粒であるペルオキシソームを増殖させるペルオキシソーム増殖薬は、脂質代謝の重要な調節因子であると考えられている。そのペルオキシソーム増殖薬によって活性化される核内受容体PPARは、内分泌、代謝、炎症等に関わる多機能な受容体であることが判明しており、そのリガンドが種々の医薬品として応用可能であるとして近年活発な研究が行われている。

**【0003】**

PPARは種々の動物臓器からサブタイプ遺伝子が見出されており、ファミリーを形成している。哺乳類においてはPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ （PPAR $\beta$ と呼ばれることがある）およびPPAR $\gamma$ の3種のサブタイプに分類されている。

**【0004】**

高脂血症薬として用いられているフィブロート類はPPAR $\alpha$ の活性化を介した血清脂質改善遺伝子群の転写促進によりその活性を示すと考えられている。また、骨代謝および非ステロイド性抗炎症薬の活性発現にPPAR $\alpha$ が関与している可能性も示唆されている。

。

**【0005】**

インスリン抵抗性改善剤であるチアゾリジンジョン系化合物はPPAR $\gamma$ のリガンドである。これらの化合物が血糖降下作用、脂質低下作用、脂肪細胞分化誘導作用等を示すことから、PPAR $\gamma$ アゴニストは糖尿病、高脂血症、肥満等の治療薬としての開発が期待される。また、PPAR $\gamma$ アゴニストは慢性腎炎、炎症性大腸炎、糸球体硬化症、アルツハイマー症、乾癬、パーキンソン症、バセドウ氏病、慢性関節リウマチ、癌（乳癌、結腸癌、前立腺癌等）および不妊等の治療薬となり得るとして期待されている。

**【0006】**

PPAR $\delta$ を脂肪細胞特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスが太りにくくいこと等が報告されており、PPAR $\delta$ アゴニストは抗肥満薬、糖尿病薬になり得ると考えられている。さらにPPAR $\delta$ アゴニストは結腸癌、骨粗しょう症、不妊、乾癬、多発性硬化症等の治療薬としても可能性も示唆されている。

**【0007】**

これらの知見より、PPARアゴニストは高脂血症、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血圧、シンドロームX、炎症、アレルギー性疾患（炎症性大腸炎、慢性関節リウマチ、慢性腎炎、多発性硬化症、糸球体硬化症、乾癬等）、骨粗しょう症、不妊、癌、アルツハイマー症、パーキンソン症、バセドウ氏病等の治療または予防に有用であるとして期待されている（非特許文献1参照）。

**【0008】**

特許文献1および特許文献2にはPPARアゴニスト活性を有する種々の化合物が開示されており、イソキサゾール化合物も記載されている。しかし、本発明化合物のようにイソキサゾール骨格およびフェノキシ酢酸、フェニルチオ酢酸またはフェニルアミノ酢酸骨格を併せ持つ化合物は記載されていない。さらに、特許文献2のイソキサゾール化合物について記載基の位置関係が異なる。また、PP本発明化合物と比較すると、イソキサゾール上の置換基の位置関係が異なる。また、PPAR $\alpha$ および（または）PPAR $\gamma$ アゴニスト活性は確認されているがPPAR $\delta$ アゴニスト活性についてはデータが記載されていない。さらに、イソキサゾール化合物についてアゴニスト活性すらデータが記載されておらず、PPARアゴニスト活性が $\alpha$ または $\gamma$ アゴニスト活性すらデータが記載されておらず、PPARアゴニスト活性が

確認されていない。

**【0009】**

特許文献3にはイソキサゾール化合物が記載されているが、本発明化合物と比較すると、イソキサゾール上の置換基の位置関係が異なる。また、FXR NR1H4受容体のリガンドであり高コレステロール血症や高脂血症に有用であると記載されているが、PPARアゴニスト活性については記載されていない。

**【0010】**

特許文献4にはイソキサゾール化合物が記載されているが、本発明化合物と比較すると、イソキサゾール上の置換基の位置関係が異なる。また、動脈硬化や高血圧に有用である旨開示されているが、PPARアゴニスト活性については記載されていない。

**【0011】**

特許文献5および6には、チアゾール化合物、オキサゾール化合物およびイミダゾール化合物がPPAR $\delta$ アゴニスト活性を有することが記載されているが、イソキサゾール化合物については示唆されていない。

**【0012】**

特許文献7には、末端が桂皮酢酸であるイソキサゾール化合物が記載されている。甲状腺受容体アンタゴニスト活性を有することが記載されているが、PPARアゴニスト活性については記載されていない。

**【0013】**

特許文献8には、イソキサゾール化合物が記載されている。本発明化合物と異なり、末端がフェノキシ酢酸である場合に、イソキサゾール上の置換基に水素が存在する。PPAR $\alpha$ および $\delta$ アゴニスト活性のデータが開示されている。

**【0014】**

【特許文献1】国際公開第WO99/11255号パンフレット

【特許文献2】国際公開第WO99/58510号パンフレット

【特許文献3】国際公開第WO03/15771号パンフレット

【特許文献4】欧州特許出願公開第0558062号明細書

【特許文献5】国際公開第WO01/00603号パンフレット

【特許文献6】国際公開第WO02/14291号パンフレット

【特許文献7】国際公開第WO01/36365号パンフレット

【特許文献8】国際公開第WO03/084916号パンフレット

【非特許文献1】カレント メディシナル ケミストリー (Current Medicinal Chemistry) 、2003年、第10巻、第267-280頁

**【発明の開示】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0015】**

本発明の目的は、優れたPPARアゴニストを提供することにある。

**【課題を解決するための手段】**

**【0016】**

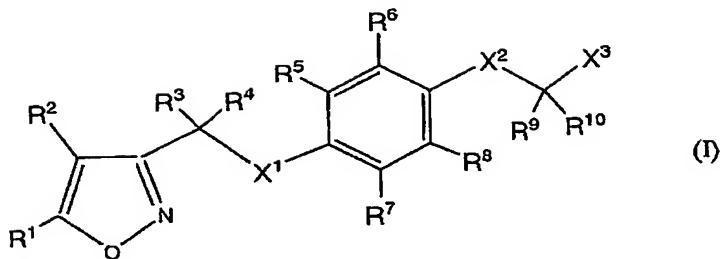
本発明者らは、鋭意研究の結果、以下の優れたPPARアゴニストの合成に成功した。イソキサゾールの4位が水素でありかつ末端がフェノキシ酢酸である化合物が特許文献8で公知となっている。しかし、本発明者らは、4位の水素をメチルなど他の置換基に置換した化合物が、置換前の化合物と比較して、PPAR転写活性が大きく改善されることを見出した。また、末端の側鎖をフェノキシ酢酸から桂皮酸に置換した化合物が、置換前の化合物と比較して、酵素阻害が少ないと見出した。

**【0017】**

本発明は、

(1) 式(I)：

【化1】



(式中、

$R^1$ はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有してカルボニル、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^2$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^3$ および $R^4$ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアリールオキシアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、 $R^6$ は $R^{14}$ または $R^{15}$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成してもよく、

$R^9$ および $R^{10}$ は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 $R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成してもよく、 $R^{10}$ は $R^{15}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成してもよく、

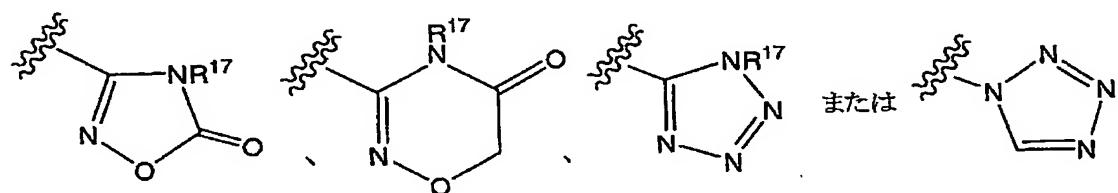
$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで $R^{11}$ は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル）、 $-CR^{12}R^{13}CO-$ 、

$-(CR^{12}R^{13})_mO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})_mS-$ または $-O(CR^{12}R^{13})_m-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{14}-$ （ここで $R^{14}$ は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルであり、 $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成してもよい）または $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ および $R^{16}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $R^{15}$ は $R^6$ または $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成してもよく、 $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成してもよい）であり、

$X^3$ は $COOR^{17}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}OR^{19}$ 、

### 【化2】



（ここで $R^{17} \sim R^{19}$ は各々独立して水素または低級アルキル）である）

で示される化合物（但し、 $R^1$ が非置換低級アルキルかつ $R^5$ および $R^7$ が共にプロモかつ $X^1$ が $-O-$ である化合物、 $R^1$ が非置換低級アルキルかつ $X^2$ が $-CR^{15}R^{16}-$ である化合物、および $R^2$ が水素かつ $X^2$ が $-O-$ である化合物を除く）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（2） $R^1$ がハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基である、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（3） $R^2$ が、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールチオである、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（4） $R^2$ が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールチオである、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（5） $R^3$ および $R^4$ が共に水素である、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（6） $R^5$ および $R^6$ が各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシであり、 $R^7$ および $R^8$ は共に水素である、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（7） $R^9$ および $R^{10}$ が共に水素である、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（8） $X^1$ が $O$ 、 $S$ 、 $NR^{11}$ （ここで $R^{11}$ は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル）または $CH_2CO$ である、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（9） $X^3$ が $COOR^{17}$ である、（1）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬

上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(10)  $R^1$ が低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール（置換基としては、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキル）またはヘテロ環式基であり、 $R^2$ が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたはヘテロ環式基）、置換基を有していてもよい低級アルキニル（置換基としては、ハロゲンは、アリール）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ（置換基としては、ハロゲン）、アルコキシカルボニル、アシリル、置換基を有していてもよいアリール（置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシ）またはアリールチオであり、

$R^3$ および $R^4$ が各々独立して、水素、低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール（置換基としては、ハロゲン）であり、

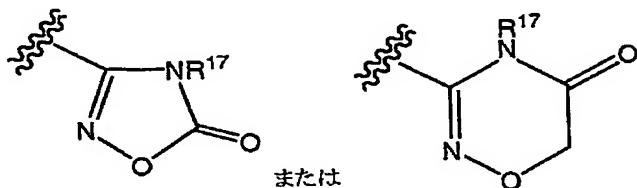
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシ（置換基としては、ハロゲン）または置換基を有していてもよい低級アルコキシ（置換基としては、ハロゲン）、

$R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素または低級アルキルであり、 $R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成してもよく、

$X^1$ はO、S、NHまたは $CH_2CO$ であり、

$X^3$ は $COOR^{17}$ 、C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>18</sup>OR<sup>19</sup>、

### 【化3】



(ここで $R^{17} \sim R^{19}$ は各々独立して水素または低級アルキルである)である、(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(11)  $X^2$ が単結合または- $O-$ である、(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(12)  $X^2$ が- $CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は水素または低級アルキルであり、 $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成している）である、(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(13)  $X^2$ が- $NR^{14}-$ （ここで $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成している）または- $CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は $R^6$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成している、または、 $R^{15}$ は $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成かつ $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成している）である、(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(14)  $R^2$ がハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシリル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいチオカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドロジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは

置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $- (CR^{12}R^{13}) mO-$ または $- (CR^{12}R^{13}) mS-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は $-O-$ であり、

$X^3$ は $COOH$ である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(15)  $R^1$ はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有している低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいチオカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドロジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成しており、

$R^{10}$ 水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $- (CR^{12}R^{13}) mO-$ または $- (CR^{12}R^{13}) mS-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ は水素または低級アルキルであり、 $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成している）であり、

$X^3$ は $COOH$ である、(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(16)  $R^2$ がハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいチオカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドロジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $- (CR^{12}R^{13}) mO-$ または $- (CR^{12}R^{13}) mS-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり、

$X^2$ は単結合または $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ および $R^{16}$ は各々独立して水素である）

であり、

$X^3$ は $COOH$ である、(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(17)  $R^9$ および $R^{10}$ が各々独立して水素であり、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ であり、

$X^2$ が $-NR^{14}-$ （ここで $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成している

) または $-CR^{15}R^{16}-$  (ここで $R^{15}$ は $R^6$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成している) であり、

$X^3$ は $COOR^{17}$  (ここで $R^{17}$ は水素または低級アルキルである) である、(1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(18)  $R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成しており、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ であり、

$X^2$ が $-CR^{15}R^{16}-$  (ここで $R^{15}$ は $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成かつ $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成している) であり、

$X^3$ は $COOR^{17}$  (ここで $R^{17}$ は水素または低級アルキルである) である、(1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

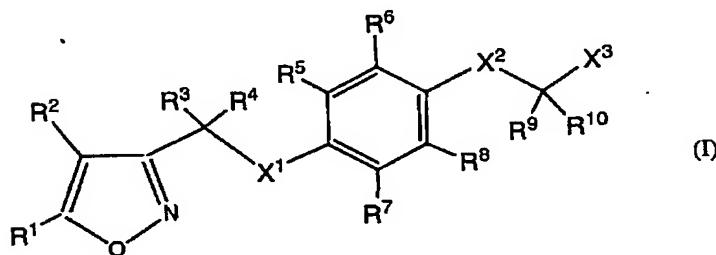
(19) (1) ~ (18) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物、

(20) (1) ~ (18) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするペルオキシソーム増殖活性化受容体アゴニストとして使用する医薬組成物、を提供する。

さらには、以下の発明も提供する。

(X 1) 式 (I) :

【化39】



(式中、

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいチオカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいチオカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいヒドロジノカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、

$R^3$ および $R^4$ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有置いてもよい低級アルキニル、置換基を有置いてもよいアリールまたは置換基を有置いてもよいヘテロ環式基であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよい低級アルケニル、置換基を有置いてもよい低級アルキニル、置換基を有置いてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよい低級アルキルチオ、置換基を有置いてもよいアシル、置換基を有置いてもよいアミノ、置換基を有置いてもよいアリール、置換基を有置いてもよいアリールオキシ、置換基を有置いてもよいアリールチオまたは置換基を有置いてもよいヘテロ環式基であり、

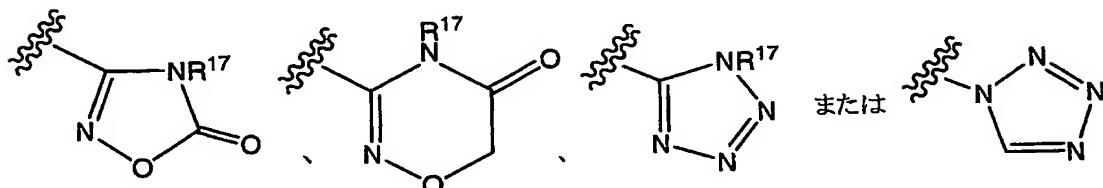
$R^9$  および  $R^{10}$  は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 $R^9$  は  $R^{16}$  と一緒にになって結合を形成してもよぐ、

$X^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで  $R^{11}$  は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル）、 $-CR^{12}R^{13}CO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mO-$  または  $-O(CR^{12}R^{13})m-$ （ここで  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$  は 1～3 の整数）であり、

$X^2$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{14}-$ （ここで  $R^{14}$  は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル）または  $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $R^{16}$  は  $R^9$  と一緒にになって結合を形成してもよい）であり、

$X^3$  は  $COOR^{17}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}OR^{19}$ 、

#### 【化40】



（ここで  $R^{17} \sim R^{19}$  は各々独立して水素または低級アルキル）である  
で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 2)  $R^1$  がハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基である、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 3)  $R^2$  が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールチオである、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 4)  $R^3$  および  $R^4$  が共に水素である、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 5)  $R^5$  および  $R^6$  が各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシであり、 $R^7$  および  $R^8$  は共に水素である、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 6)  $R^9$  および  $R^{10}$  が共に水素である、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 7)  $X^1$  が  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで  $R^{11}$  は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル）または  $-CH_2CO-$  である、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 8)  $X^2$  が単結合または  $-O-$  である、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X 9)  $X^3$  がカルボキシである、(X 1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(X<sub>10</sub>) (X<sub>1</sub>) ~ (X<sub>9</sub>) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。

(X<sub>11</sub>) (X<sub>1</sub>) ~ (X<sub>9</sub>) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするペルオキシソーム増殖活性化受容体アゴニストとして使用する医薬組成物。

(好ましくは上記化合物のうち、X<sup>3</sup>が-COO R<sup>17</sup>であり、X<sup>2</sup>が-CR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-であり、かつR<sup>16</sup>が水素または低級アルキルである化合物を除いた化合物である)  
を提供する。

#### 【0018】

さらに、上記化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、PPAR活性化方法、詳しくは高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および/またはシンドロームXの治療方法および/または予防方法を提供する。

#### 【0019】

別の態様として、PPAR活性化のための医薬、詳しくは高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および/またはシンドロームXの治療および/または予防のための医薬を製造するための、化合物(I)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。

#### 【発明の効果】

#### 【0020】

後述の試験結果から明らかなどおり、本発明化合物はPPARアゴニスト作用を示し、本発明化合物は医薬品、特に高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および/またはシンドロームXの治療および/または予防のための医薬として非常に有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0021】

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素および塩素が好ましい。

#### 【0022】

「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニルおよびn-デシル等が挙げられる。

#### 【0023】

「低級アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2~10、好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ブレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルおよびデセニル等を包含する。

#### 【0024】

「低級アルキニル」とは、炭素数2~10、好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖状または分枝状のアルキニルを意味し、具体的には、エチニル、ブロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらは任意の位置に1以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。

#### 【0025】

「置換基を有していてもよい低級アルキル」、「置換基を有していてもよい低級アルケ

ニル」、「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の置換基としてはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロ環アミノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、チオカルバシ、低級アルキルチオカルバモイル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルチオカルバモイル、カルバモイルオキシ、スルファモルオキシ、チオカルバモイルオキシ、低級アルキルチオカルバモイルオキシ、シアノ、ニトロ、イル、低級アルキルスルファモイル、低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、ニトロ、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオ、置換基を有していてもよいアリール低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロ環式基（ここで置換基とはアリールスルホニルオキシ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アシルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、フェニル、ヘテロ環式基等）が挙げられ、任意の位置がこれらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

## 【0026】

「置換基を有していてもよい低級アルキル」、「置換基を有していてもよい低級アルケニル」、「置換基を有していてもよい低級アルキニル」等の置換基としての「ヘテロ環式基」として好ましくはモルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、フリル、チエニルまたはピリジルである。

## 【0027】

「ハロゲノ低級アルキル」、「ヒドロキシ低級アルキル」、「低級アルコキシ」、「ハロゲノ低級アルコキシ」、「アリール低級アルコキシ」、「ヒドロキシ低級アルコキシ」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキルスルホニルオキシ」、「低級アルキルカルバモイル」、「低級アルキルチオカルバモイル」、「低級アルキルカルバモイルオキシ」、「低級アルキルチオカルバモイルオキシ」、「低級アルキルスルカルバモイル」、「低級アルコキシカルボニル」および「低級アルコキシカルボニルアミノ」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

## 【0028】

「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」および「置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。

## 【0029】

「アシル」とは(a)炭素数1~10、さらに好ましくは炭素数1~6、最も好ましくは炭素数1~3の直鎖もしくは分枝状のアルキルカルボニルもしくはアルケニルカルボニル、(b)炭素数4~9、好ましくは炭素数4~7のシクロアルキルカルボニルおよび(c)炭素数7~11のアリールカルボニルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

## 【0030】

「アシルアミノ」および「アシルオキシ」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。

## 【0031】

「置換基を有していてもよいアシル」の置換基としては上記「置換基を有していてもよ

い低級アルキル」の置換基と同様のものが挙げられる。さらに、シクロアルキルカルボニルおよびアリールカルボニルは低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲノ低級アルケニルおよび／またはヒドロキシ低級アルケニル等で置換されていてもよい。

[0032]

〔0032〕 「置換基を有していてもよいアミノ」の置換基としては上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」と同様のものが挙げられる。さらに低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲノ低級アルケニルおよび／またはヒドロキシ低級アルケニル等で置換されていてもよい。

[0033]

【0033】 「置換基を有していてもよいカルバモイル」、「置換基を有していてもよいチオカルバモイル」、「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ」、「置換基を有していてもよいチオカルバモイルオキシ」、「置換基を有していてもよいヒドラジノカルボニル」と同様のものが挙げられる。

[0034]

「シクロアルキル」とは、炭素数3～8、好ましくは5または6の環状のアルキルを包含する。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよびシクロオクチル等が挙げられる。

[0035]

【0033】  
「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含する。また、他の非芳香族炭化水素環式基と縮合しているアリールも包含し、具体的にはイソブチル、イソオクチル、ビフェニルイル、アセナフテニルおよびフルオレニル等が挙げられる。他の非芳香族炭化水素環と縮合している場合、結合手はいずれの環に有していてよい。アリールの好ましい例としてはフェニルが挙げられる。

[0036]

〔0036〕 「置換基を有していてもよいアリール」の置換基としては、特に記載のない限り、上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様のものが挙げられる。さらに、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲノ低級アルケニル、ヒドロキシ低級アルケニルおよび／またはオキソ等で置換してもよい。

【0037】

「アリールオキシ」、「アリールチオ」、「アリール低級アルコキシ」、「アリールアミノ」および「アリールスルホニルオキシ」のアリール部分は上記「アリール」と同様である。

[0038]

「置換基を有していてもよいアリールオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールチオ」および「置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ」の置換基は特に記載のない限り、上記「置換基を有していてもよいアリール」の置換基と同様である。

[0039]

、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロベンゾチエニル等の2環の縮合ヘテロ環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキテロ環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等の3環の縮合ヘテロ環式基；インドリニル、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニアニル、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、オキサジアジニル、ジヒドロピリジル等の非芳香族ヘテロ環式基を包含する。ヘテロ環式基が縮合環式基である場合、結合手はいずれの環に有していてもよい。

## 【0040】

$R^1$ および $R^2$ としての「ヘテロ環式基」の好ましい例はピリジル、モルホリノ、ピペラジノまたはピペリジノである。

## 【0041】

「置換基を有していてもよいヘテロ環式基」の置換基は上記「置換基を有していてもよいアリール」と同様である。

## 【0042】

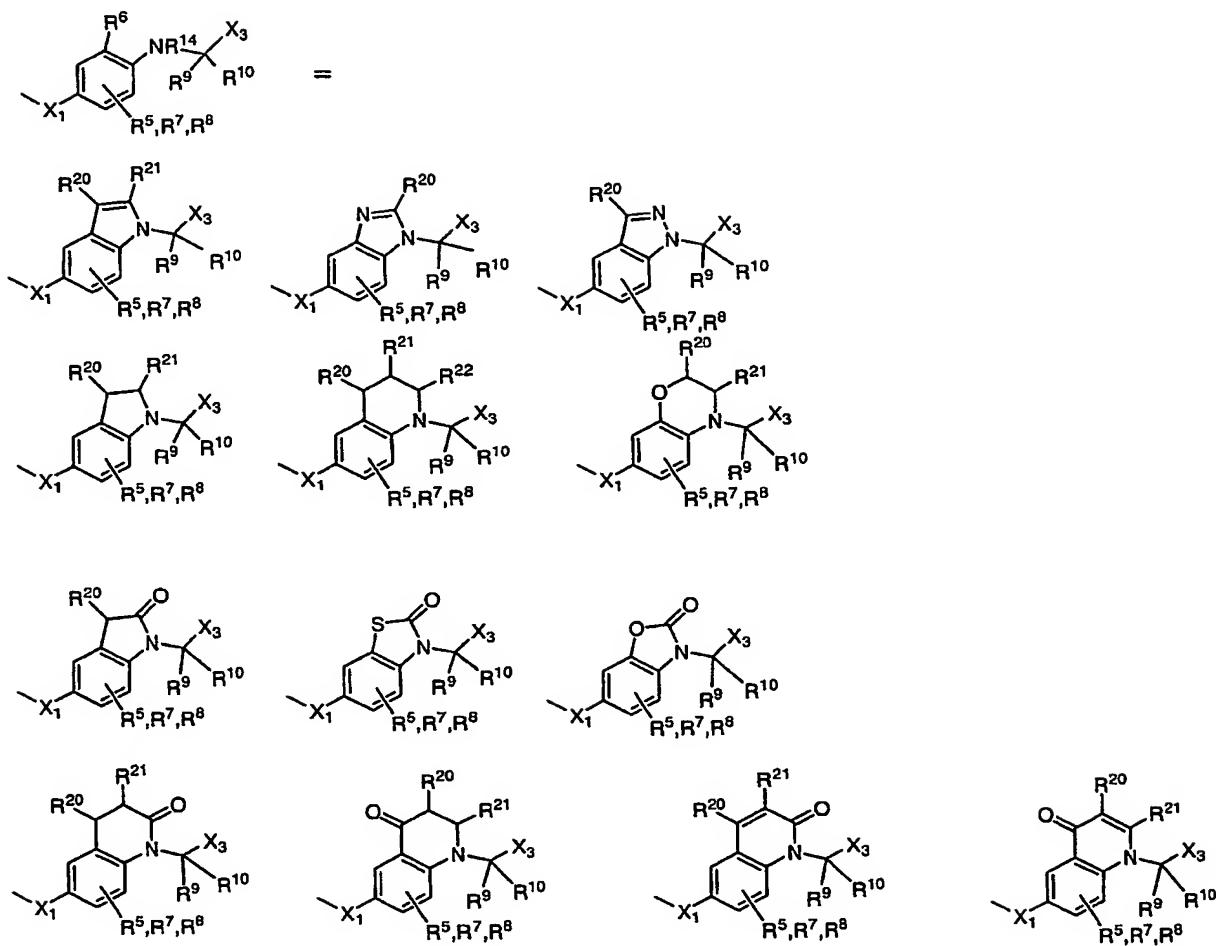
「ヘテロ環アミノ」のヘテロ環部分は上記「ヘテロ環式基」と同様である。

## 【0043】

「 $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成」するとは、 $R^{14}$ と $R^6$ が、式(I)のベンゼン環に縮合する1~3のヘテロ原子を持つ4~7員環を形成することを意味する。ベンゼン環との2環の縮合複素環の好ましい例は、置換基を有していてもよい2環のヘテロ環であり、例えば、インドール、ベンズイミダゾール、1H-インダゾール、2,3環のヘテロ環であり、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキザジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンズオキサゾール、1,2-ジヒドロキノリン、1,4-ジヒドロキノリン等が挙げられる。「置換基を有していてもよい2環のヘテロ環」の置換基は、式(I)中のベンゼン環上の置換基と同様の置換基及びオキソ基である。置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有置いてもよい低級アルキニル、置換基を有置いてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよい低級アルキルチオ、置換基を有置いてもよいアシル、置換基を有置いてもよいアミノ、置アルキルチオ、置換基を有置いてもよいアリール、置換基を有置いてもよいアリールオキシ、置換基を有置いてもよいアリールチオ、置換基を有置いてもよいヘテロ環式基、オキソである。特に、ベンゼン環に縮合している複素環上の置換基としては、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有置いてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよい低級アルキルチオ、置換基を有置いてもよい低級アルキルが好ましい。

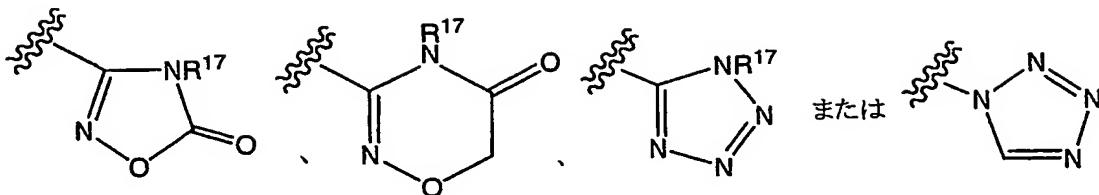
なお、「置換基を有置いてもよいヘテロ環」の好ましい例は、

## 【化41】



(式中、  
 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^{20} \sim R^{22}$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、  
 $R^9$ および $R^{10}$ は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよいアミノまたは置換基を有置いてもよいアリールであり、  
 $X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで $R^{11}$ は水素、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよいアシル、置換基を有置いてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有置いてもよいアリールスルホニル）、 $-CR^{12}R^{13}CO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mS-$ または $-O(CR^{12}R^{13})m-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり（特に好ましくは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、特に $-S-$ である）、  
 $X^3$ は $COOR^{17}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}OR^{19}$ 、

## 【化42】



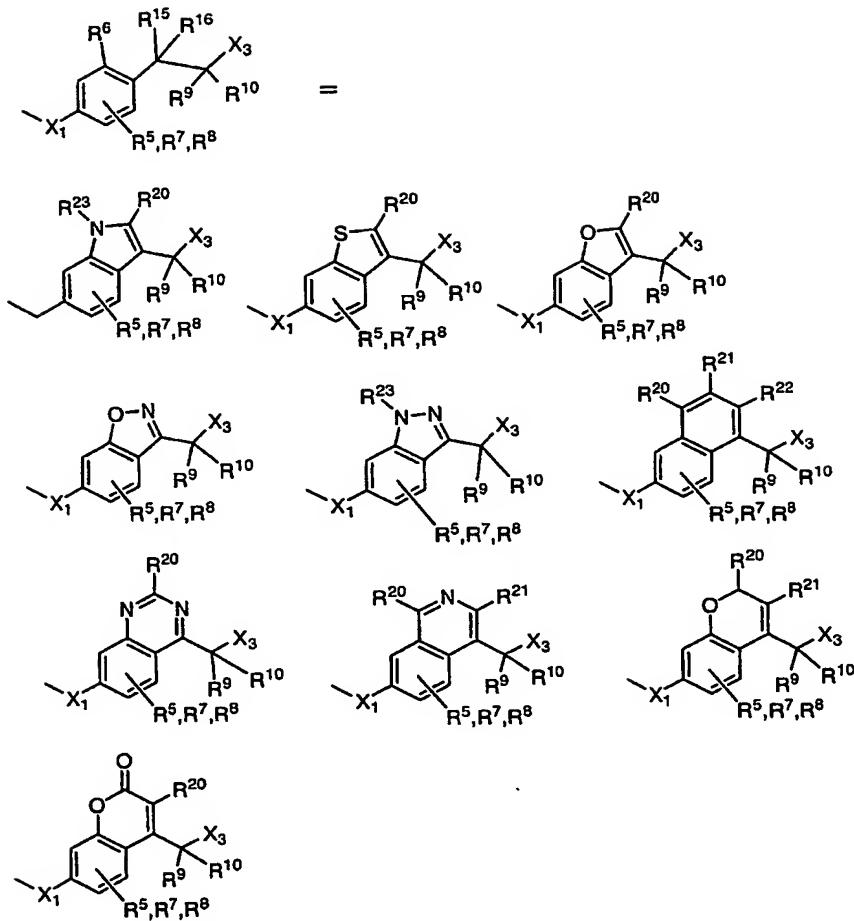
(ここでR<sup>17</sup>～R<sup>19</sup>は各々独立して水素または低級アルキル)である)である(特に、C OOR<sup>17</sup>(ここでR<sup>17</sup>は水素または低級アルキル)である)。

## 【0044】

「R<sup>15</sup>はR<sup>6</sup>と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成」するとは、R<sup>15</sup>とR<sup>6</sup>が、式(I)のベンゼン環に縮合する0～3のヘテロ原子を持つ4～7員環を形成することを意味する。ベンゼン環との2環の縮合環の好ましい例は、置換基を有していてもよい炭素数8～11の環の炭素環(特に、置換基を有していてもよいナフタレン)または置換基を有していてもよい2環のヘテロ環である。例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイソキサゾール、1H-インダゾール、ナフタレン、キナゾリン、インキノリン、2H-クロメン、1,4-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭素数8～11の環の炭素環(特に、置換基を有していてもよいナフタレン)」および「置換基を有していてもよい2環のヘテロ環」の置換基は、式(I)中のベンゼン環上の置換基と同様の置換基及びオキソ基である。置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオ、置換基を有していてもよいヘテロ環式基、オキソである。特に、ベンゼン環に縮合している複素環上の置換基としては、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましい。

なお、「置換基を有していてもよい炭素数8～11の環の炭素環(特に、置換基を有していてもよいナフタレン)」および「置換基を有していてもよい2環のヘテロ環」の好ましい例は、

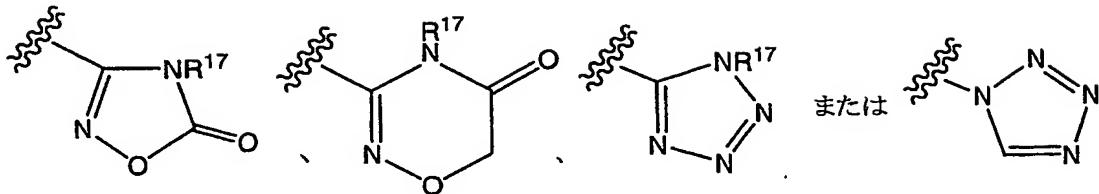
【化43】



(式中、  
 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^{20} \sim R^{22}$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基であり、  
 $R^9$ および $R^{10}$ は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよい低級アルコキシ、置換基を有置いてもよいアミノまたは置換基を有置いてもよいアリールであり、  
 $R^{23}$ は各々独立して水素、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよい低級アルケニル、置換基を有置いてもよい低級アルキニル、置換基を有置いてもよいアシル、置換基を有置いてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有置いてもよいアリールスルホニル、置換基を有置いてもよいアミノ、置換基を有置いてもよいアリールまたは置換基を有置いてもよいヘテロ環式基であり、  
 $X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで $R^{11}$ は水素、置換基を有置いてもよい低級アルキル、置換基を有置いてもよいアシル、置換基を有置いてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有置いてもよいアリールスルホニル）、 $-CR^{12}R^{13}CO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mS-$ または $-O(CR^{12}R^{13})m-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり（特に好ましくは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、特に $-S-$ である）、

$X^3$ は $\text{COOR}^{17}$ 、 $\text{C} (= \text{NR}^{17}) \text{NR}^{18}\text{OR}^{19}$ 、

【化44】



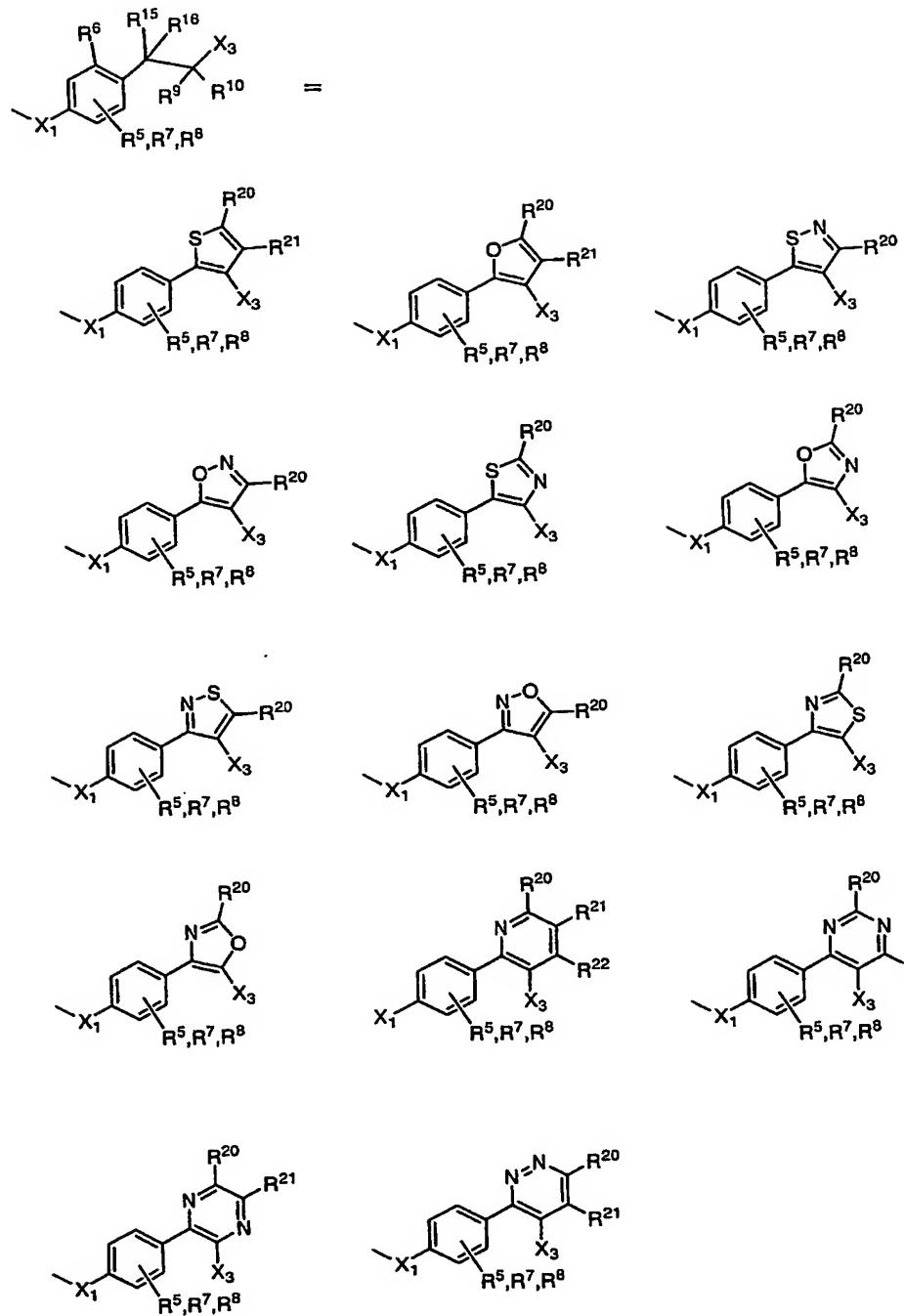
(ここで $R^{17} \sim R^{19}$ は各々独立して水素または低級アルキル)である(特に、 $\text{COOR}^{17}$  (ここで $R^{17}$ は水素または低級アルキル)である。

【0045】

「 $R^{15}$ は $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成」するとは、 $R^{15}$ と $R^{10}$ が、0～3のヘテロ原子を持つ4～7員環を形成することを意味する。該環の好ましい例は、置換基を有していてもよい炭素数4～7の炭素单環(特に、置換基を有していてもよいフェニル)または置換基を有していてもよいヘテロ单環である。例えば、チオフェン、ピリミジン、フラン、ピリジン、イミダゾール、イソチアゾール、インキサゾール、ピリダジン、ピラジン、チアゾール、オキサゾール等が挙げられる。特に、 $R^{16}$ が $R^9$ と一緒にになって結合を形成している場合が好ましい。「置換基を有していてもよい炭素数4～7の炭素单環(特に、置換基を有していてもよいナフタレン)」および「置換基を有していてもよいヘテロ单環」の置換基は、式(I)中のベンゼン環上の置換基と同様の置換基である。置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリールチオ、置換基を有していてもよいヘテロ環式基、オキソである。特に、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましい。

なお、「置換基を有していてもよい炭素数4～7の炭素单環(特に、置換基を有していてもよいフェニル)」および「置換基を有していてもよいヘテロ单環」の好ましい例は、

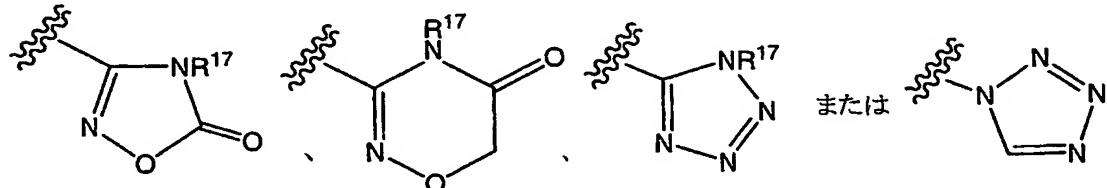
【化45】



(式中、  
 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有してもよい低級アルケニル、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルキチオ、置換基を有してもよいアシル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリーノ、置換基を有してもよいアリールチオまたは置換基を有してもよいヘテロ環式基であり、  
 $R^9$  および  $R^{10}$  は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有してもよい低級アルキル)

、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアリールであり、  
 $X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで $R^{11}$ は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル）、 $-CR^{12}R^{13}CO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mS-$ または $-O(CR^{12}R^{13})m-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）であり（特に好ましくは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、特に $-S-$ である）、  
 $X^3$ は $COOR^{17}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}OR^{19}$ 、

## 【化46】

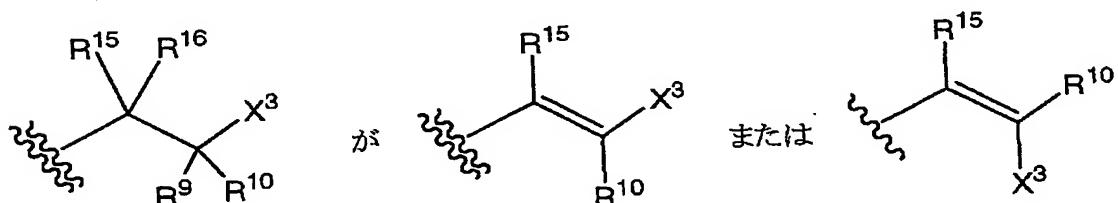


（ここで $R^{17} \sim R^{19}$ は各々独立して水素または低級アルキル）である（特に、 $COOR^{17}$ （ここで $R^{17}$ は水素または低級アルキル）である。

## 【0046】

「 $R^9$ は $R^{16}$ と一緒にになって結合を形成」する、または「 $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成」するとは、

## 【化4】



（式中、各記号は前記と同義）

であることを意味する。

## 【0047】

本発明化合物には、各々の化合物の生成可能であり、製薬上許容される塩を包含する。「製薬上許容される塩」としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸またはリン酸等の無機酸の塩；パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸またはクエン酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウムまたはトリエチルアンモニウム等の有機塩基の；ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属の塩；およびカルシウムまたはマグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

## 【0048】

本発明化合物はその溶媒和物を包含し、化合物(I)に対し、任意の数の溶媒分子と配位していてもよい。好ましくは水和物である。

## 【0049】

また、本発明化合物はそのプロドラッグを包含する。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理性条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

## 【0050】

例えば、本発明化合物(I)がカルボキシを有する場合は、化合物(I)のカルボキシと適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、または化合物(I)のカルボキシと適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。

### 【0051】

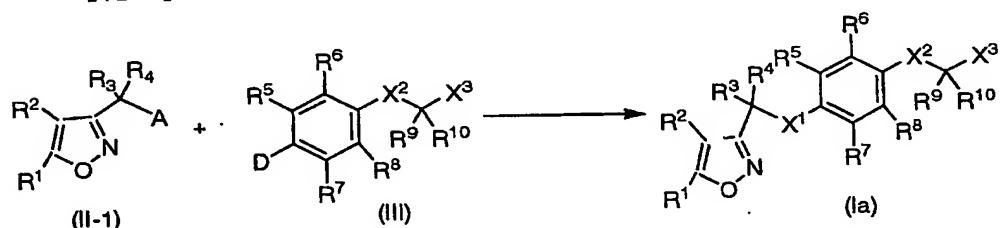
本発明化合物(I)が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体および全ての立体異性体(ジアステレオマー、鏡像異性体等)を含む。また、本発明化合物(I)が二重結合を有する場合には、二重結合の置換基配置につき、幾何異性体が存在するときはそのいずれをも含む。

### 【0052】

本発明化合物(I)は、例えば次の方法で合成する事が出来る。

(第1法) 化合物(Ia) ( $X^1=O$ 、  $(CR^{12}R^{13})_mO$ 、  $O(CR^{12}R^{13})_m$ ) の合成

### 【化5】



(式中、AおよびDは一方がOHで他方が $(CR^{12}R^{13})_mO$ であるか、共にOHであり、その他の記号は前記と同義)

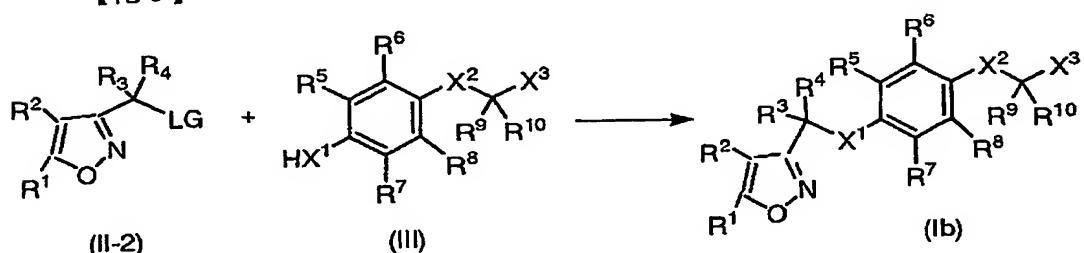
式(I I - 1)で示される化合物と式(I I I)で示される化合物を光延反応に付し化合物(Ia)を得ることができる。光延反応は常法に従って行えばよいが、好ましくはN-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、飽和炭化水素類(例、シクロヘキサン、ヘキサンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、水およびそれらの混合溶媒等の溶媒中、アゾジカルボン酸エステルやアミド(ジエチルアゾジカルボキシレートなど)とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類存在下、-30°C~150°C、好ましくは0°C~100°Cで、0.5~90時間反応させればよい。

式(I I - 1)および式(I I I)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

### 【0053】

(第2法) 化合物(Ib) ( $X^1=O$ 、Sまたは $NR^{11}$ ) の合成

### 【化6】



(式中、LGはハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ等の脱離基であり、その他の記号は前記と同義)

式(I I - 2)で示される化合物と式(I I I)で示される化合物を反応させることに

より、化合物(Ib)を合成することもできる。反応は適当な溶媒中、塩基存在下、-10～180℃、好ましくは0～150℃で、0.5～90時間行えばよい。溶媒は上記第1法に記載と同様の溶媒を用いることができる。塩基としては例えば金属水素化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)、金属アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブロトキシドなど)、炭酸ナトリウム、金属ナトリウム、有機アミン(トリエチルアミン、DBUなど)等が挙げられる。

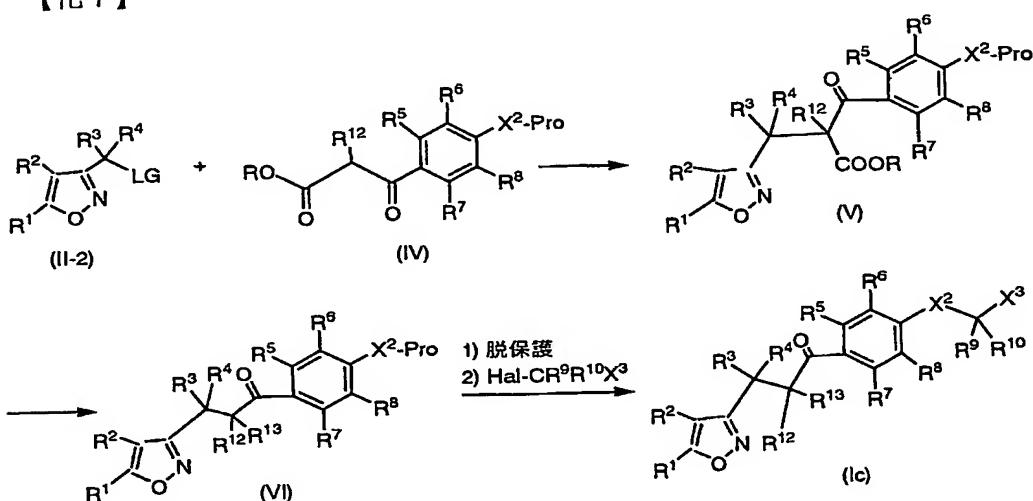
式(I I - 2)および式(I I I)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

#### 【0054】

(第3法) 化合物(Ic) ( $X^1=CR^{12}R^{13}CO$ ) の合成

式(Ic)で示される化合物で表される化合物は以下のルートで合成できる。

#### 【化7】



(式中、 $X^2$ はO、SまたはNR<sup>14</sup>であり、Rは低級アルキル、LGはハロゲン、低級アルキルスルホニル等の脱離基、Halはハロゲン、Proは保護基であり、その他の記号は前記と同義)

式(I I - 3)で示される化合物と式(V)で示される化合物を付加反応に付し、式(V)で示される化合物を得る。反応は、好ましくは適当な溶媒中、塩基存在下で-50℃～150℃、好ましくは-20℃～100℃で、0.5～60時間反応させればよい。

溶媒としては上記第1法に記載のものを用いることができる。塩基としては上記第2法に記載のものを用いることができる。

次に化合物(V)を酸で処理して式(VI)で示される化合物を得る。反応は酢酸、水等の溶媒中または無溶媒下、塩酸、硫酸等の酸を用いて0℃～180℃、好ましくは20℃～150℃で、0.5～90時間反応させればよい。目的化合物がR<sup>13</sup>が水素である場合は本工程で目的化合物が得られるが、目的化合物がR<sup>13</sup>が置換基を有していてもよい低級アルキルである場合には、本工程の後または次工程の後等、適当な段階で常法によりアルキル化すればよい。

最後に化合物(VI)を脱保護し、得られたフェノール体とハロゲン化合物を反応させて目的化合物(Ic)を得る。脱保護は常法により行うことができる。反応は塩基存在下で適当な溶媒中で目的とするCR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>X<sup>3</sup>基を有する対応するハロゲン化合物と-10～180℃、好ましくは0～150℃で0.5～90時間反応させればよい。溶媒としては上記第1法に記載のものを用いることができる。塩基としては、上記第2法に記載のものを用いることができる。式(I I - 3)および式(VI)で示される化合物は公知の化合物

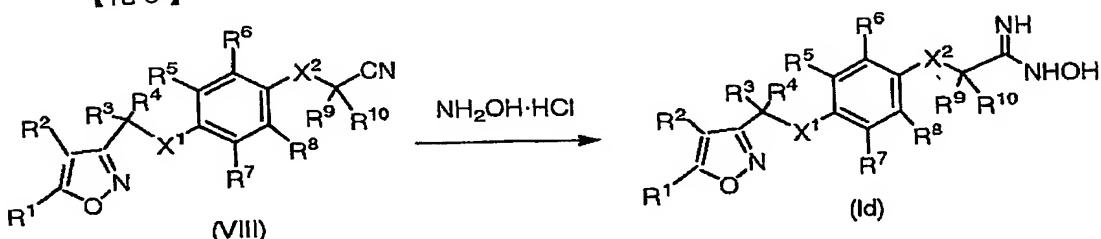
を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

[0055]

(第4法) 化合物 (I d) ( $X^3 = C (=NH) NH_2OH$ ) の合成

また (I d) で表される化合物は以下の方法で合成できる。

(14.8)



(式中、各記号は前記と同義)

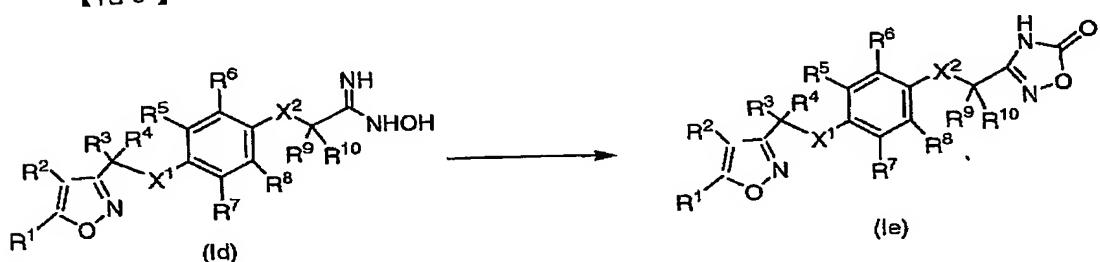
(式中、各記号は前記と同義) 式 (VII) で示される化合物をヒドロキシルアミンと反応させ、目的化合物 (I d ) を得ることができる。反応は適当な溶媒中で 0℃～150℃、好ましくは 20℃～100℃で 0.5 時間～90 時間反応させればよい。溶媒としては上記第 1 法に記載のものを用いることができる。塩基としては、上記第 2 法に記載のものを用いることができる。

用いることができる。塩基としては、上記第2法に記載の如きのものによれば、公知の化合物から常式 (VII) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常式 (VIII) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよい。

[0056]

(第5法) 化合物 (I e) ( $X^3 =$  オキサジアゾン) の合成

【化9】



(式中、各記号は前記と同義)

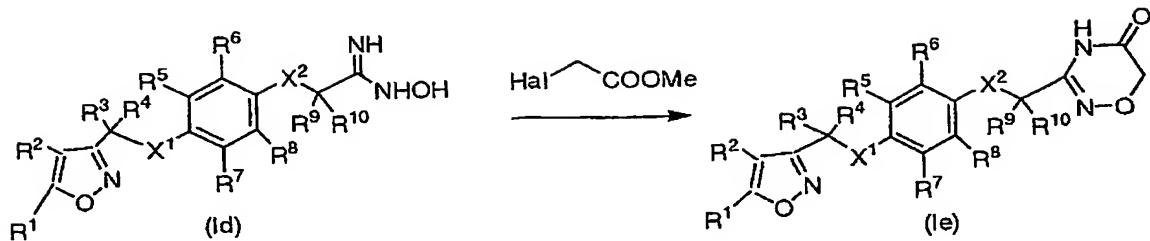
上記第4法で得られた式(I d)で示される化合物とCDI、ホスゲン、トリホスゲン等を反応させ、目的化合物(I e)を得ることができる。反応は適当な溶媒中で-30℃～150℃、好ましくは0℃～100℃で0.5時間～90時間反応させればよい。溶媒としては上記第1法に記載のものを用いることができる。塩基としては、上記第2法に記載のものを用いることができる。

載のものを用いることができる。  
目的化合物 (I e) のオキサジアゾロンが  $R^{17}$  で置換されている化合物である場合、上記方法により  $R^{17}$  が H である化合物を得た後、常法により置換基を導入する反応に付せばよい。

[0057]

(第6法) 化合物(I f) ( $X^3 =$ オキサジアジノン) の合成

## 【化10】



(式中、各記号は前記と同義)

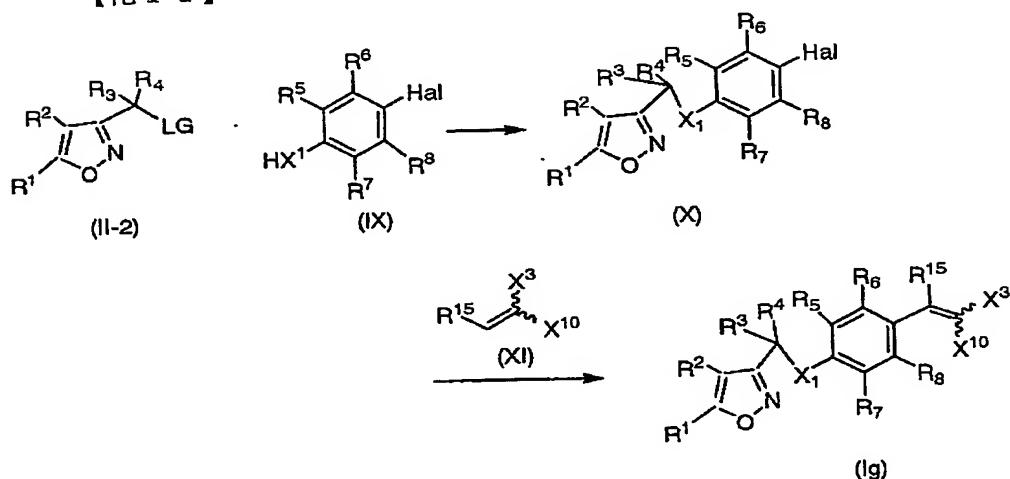
上記第4法で得られた式 (Id) で示される化合物とハロゲン化合物を反させ、目的化合物 (Ie) を得ることができる。反応は適当な溶媒中で  $-30^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  で 0.5 時間～90 時間反応させればよい。溶媒としては上記第1法に記載のものを用いることができる。塩基としては、上記第2法に記載のものを用いることができる。

## 【0058】

(第7法) 化合物 (Ig) ( $X^1=0$ , S または  $\text{NR}^{11}$ ) の合成

式 (Ig) で示される化合物で表される化合物は以下のルートで合成できる。

## 【化11】



(式中、各記号は前記と同義)

式 (II-2) で示される化合物と式 (IX) で示される化合物を付加反応に付し、式 (X) で示される化合物を得る。反応は好ましくは適当な溶媒中、塩基存在下で  $-50^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  で、0.5～60 時間反応させればよい。溶媒としては上記第1法に記載のものを用いることができ、塩基としては上記第2法に記載のものを用いることができる。

次に化合物 (X) を化合物 (XI) とカップリング反応に付し、式 (Ig) で示される化合物を得る。反応は、好ましくは適当な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下で  $50^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$  で、0.5～60 時間反応させればよい。溶媒としては上記第1法に記載のものを用いることができ、塩基としては上記第2法に記載のものを用いることができる。パラジウム触媒としては種々パラジウム触媒を用いることができるが、好ましくはトリス(ビスベンジリデンアセトン)ジパラジウムをトリ- $\sigma$ -トリルホスфинと組み合わせたもの、または酢酸パラジウムとトリフェニルホスфинと組み合わせたものなどが用いられる。

式 (II-2)、式 (IX) および式 (XI) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

## 【0059】

上記のいずれかの方法により得られた化合物が  $X^3 = COOR^{17}$  のエステル体である場合、この化合物を常法により加水分解して  $X^3 = COOH$  のカルボン酸体を得ることができる。

必要に応じ、上記製造法の適当な段階においていずれかの置換基を公知の有機合成反応を利用し、異なる置換基に変換してもよい。

例えば、いずれかの化合物がハロゲンを有している場合、DMF、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基および水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、有機塩基等の脱酸剤存在下、 $-20^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$  でアルコールと反応させれば置換基が低級アルコキシに変換された化合物が得られる。

また、いずれかの化合物がヒドロキシを有している場合、二クロム酸ピリジニウム、ジヨーンズ試薬、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤とジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ベンゼン、アセトン等の溶媒中で反応させることにより、置換基がカルボキシに変換された化合物が得られる。

## 【0060】

また、必要であれば、適当な段階で化合物のアミノまたはヒドロキシを常法により保護した後に反応に付し、適当な段階で酸または塩基で処理して脱保護してもよい。

## 【0061】

アミノ保護基としてはフタルイミド、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、ハロゲノアルコキシカルボニル、アリール低級アルコキシカルボニル、トリアリアルキルシリル、低級アルキルスルホニル、ハロゲノ低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル等を使用することができる。

## 【0062】

ヒドロキシ保護基としてはアルキル ( $t$ -ブチル等)、アラルキル (トリフェニルメチル、ベンジル)、トリアルキルシリル ( $t$ -ブチルジメチルシリル、トライソプロピルシリル等)、アルキルジアリールシリル ( $t$ -ブチルジフェニルシリル等)、トリアラルキルシリル (トリベンジルシリル等)、アルコキシアルキル (メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル等)、アルコキシアルコキシアルキル (メチルチオメチル等)、アルキルチオアルキル (メチルチオメチル等)、テトラヒドロピラニル (テトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル等)、テトラヒドロチオピラニル (テトラヒドロチオピラン-2-イル等)、テトラヒドロフラニル (テトラヒドロフラン-2-イル等)、テトラヒドロチオフラニル (テトラヒドロチオフラン-2-イル等)、アラルキルオキシアルキル (ベンジルオキシメチル等) アルキルスルホニル、アシル、p-トルエンスルホニル等が挙げられる。

## 【0063】

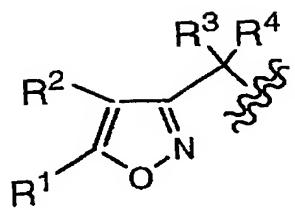
脱保護反応はテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、酢酸ブチル、ペンタン、ヘプタン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリルまたはそれらの混合溶媒等の溶媒中、ヒドラジン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基または塩酸、トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸等の酸を用いて行えばよい。

## 【0064】

本発明化合物のうち、好ましい化合物は以下の通りである。

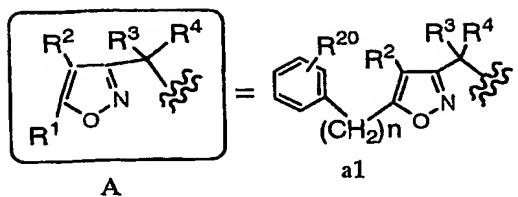
1) 式：

【化12】



で示される部分（A部分）が下記のいずれかである化合物、  
【0065】

【表1】



A部分No.	タイプ	R20	n	R2	R3,R4
A1	a1	4-Cl	0	H	H,H
A2	a1	4-Cl	0	H	Me,Me
A3	a1	4-Cl	0	H	Et,Et
A4	a1	4-Cl	0	H	H.Et
A5	a1	4-Cl	0	H	H,Ph
A6	a1	4-Cl	0	H	H,C6H4-4-F
A7	a1	4-Cl	0	Me	H,H
A8	a1	4-Cl	0	Me	Me,Me
A9	a1	4-Cl	0	Me	Et,Et
A10	a1	4-Cl	0	Me	H.Et
A11	a1	4-Cl	0	Me	H,Ph
A12	a1	4-Cl	0	Me	H,C6H4-4-F
A13	a1	4-Cl	0	OMe	H,H
A14	a1	4-Cl	0	OMe	Me,Me
A15	a1	4-Cl	0	OMe	Et,Et
A16	a1	4-Cl	0	OMe	H.Et
A17	a1	4-Cl	0	OMe	H,Ph
A18	a1	4-Cl	0	OMe	H,C6H4-4-F
A19	a1	4-Cl	0	CH2OH	H,H
A20	a1	4-Cl	0	CH2OH	H,C6H4-4-F
A21	a1	4-Cl	0	CH2OMe	H,H
A22	a1	4-Cl	0	CH2OMe	Me,Me
A23	a1	4-Cl	0	CH2OMe	Et,Et
A24	a1	4-Cl	0	CH2OMe	H.Et
A25	a1	4-Cl	0	CH2OMe	H,Ph
A26	a1	4-Cl	0	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A27	a1	4-Cl	0	CF3	H,H
A28	a1	4-Cl	0	CF3	Me,Me
A29	a1	4-Cl	0	CF3	Et,Et
A30	a1	4-Cl	0	CF3	H.Et
A31	a1	4-Cl	0	CF3	H,Ph
A32	a1	4-Cl	0	CF3	H,C6H4-4-F
A33	a1	4-Cl	0	CH2OPh	H,H

【0066】

【表2】

A34	a1	4-Cl	0	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A35	a1	4-Cl	0	CH2OCH2Ph	H,H
A36	a1	4-Cl	0	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A37	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	H,H
A38	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	Me,Me
A39	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	Et,Et
A40	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	H.Et
A41	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	H,Ph
A42	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A43	a1	4-Cl	0	CH2NHBu	H,H
A44	a1	4-Cl	0	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A45	a1	4-Cl	0	C≡CPh	H,H
A46	a1	4-Cl	0	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A47	a1	4-Cl	0	Ph	H,H
A48	a1	4-Cl	0	Ph	H,C6H4-4-F
A49	a1	4-Cl	0	C6H4-4-CF3	H,H
A50	a1	4-Cl	0	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A51	a1	4-Cl	0	C6H4-3-CF3	H,H
A52	a1	4-Cl	0	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A53	a1	4-Cl	0	C6H4-4-OH	H,H
A54	a1	4-Cl	0	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A55	a1	4-Cl	0	CH2Ph	H,H
A56	a1	4-Cl	0	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A57	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A58	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A59	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A60	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A61	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A62	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A63	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A64	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A65	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A66	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A67	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A68	a1	4-Cl	0	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A69	a1	4-Cl	0	(CH2)2Ph	H,H
A70	a1	4-Cl	0	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A71	a1	4-Cl	0	SPh	H,H
A72	a1	4-Cl	0	SPh	H,C6H4-4-F
A73	a1	4-Cl	0	NH2	H,H
A74	a1	4-Cl	0	NH2	H,C6H4-4-F
A75	a1	4-Cl	0	NHMe	H,H
A76	a1	4-Cl	0	NHMe	H,C6H4-4-F
A77	a1	4-Cl	0	CH2-piperazino-Ph	H,H

【0067】

【表3】

A78	a1	4-Cl	0	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A79	a1	4-Cl	0	CH2-piperidino	H,H
A80	a1	4-Cl	0	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A81	a1	4-Cl	0	OCH2Ph	H,H
A82	a1	4-Cl	0	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A83	a1	4-Cl	0	Ac	H,H
A84	a1	4-Cl	0	Ac	H,C6H4-4-F
A85	a1	4-Cl	0	CONH2	H,H
A86	a1	4-Cl	0	CONH2	H,C6H4-4-F
A87	a1	4-Cl	0	CSNH2	H,H
A88	a1	4-Cl	0	CSNH2	H,C6H4-4-F
A89	a1	4-Cl	0	OCONH2	H,H
A90	a1	4-Cl	0	OCONH2	H,C6H4-4-F
A91	a1	4-Cl	0	OCSNH2	H,H
A92	a1	4-Cl	0	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A93	a1	4-Cl	0	OSO2Me	H,H
A94	a1	4-Cl	0	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A95	a1	4-Cl	0	OSO2Ph	H,H
A96	a1	4-Cl	0	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A97	a1	4-Cl	0	I	H,H
A98	a1	4-Cl	0	I	H,C6H4-4-F
A99	a1	4-Cl	1	H	H,H
A100	a1	4-Cl	1	H	Me,Me
A101	a1	4-Cl	1	H	Et,Et
A102	a1	4-Cl	1	H	H.Et
A103	a1	4-Cl	1	H	H,Ph
A104	a1	4-Cl	1	H	H,C6H4-4-F
A105	a1	4-Cl	1	Me	H,H
A106	a1	4-Cl	1	Me	Me,Me
A107	a1	4-Cl	1	Me	Et,Et
A108	a1	4-Cl	1	Me	H.Et
A109	a1	4-Cl	1	Me	H,Ph
A110	a1	4-Cl	1	Me	H,C6H4-4-F
A111	a1	4-Cl	1	OMe	H,H
A112	a1	4-Cl	1	OMe	Me,Me
A113	a1	4-Cl	1	OMe	Et,Et
A114	a1	4-Cl	1	OMe	H.Et
A115	a1	4-Cl	1	OMe	H,Ph
A116	a1	4-Cl	1	OMe	H,C6H4-4-F
A117	a1	4-Cl	1	CH2OH	H,H
A118	a1	4-Cl	1	CH2OH	H,C6H4-4-F
A119	a1	4-Cl	1	CH2OMe	H,H
A120	a1	4-Cl	1	CH2OMe	Me,Me
A121	a1	4-Cl	1	CH2OMe	Et,Et

【0068】

【表4】

A122	a1	4-Cl	1	CH2OMe	H.Et
A123	a1	4-Cl	1	CH2OMe	H,Ph
A124	a1	4-Cl	1	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A125	a1	4-Cl	1	CF3	H,H
A126	a1	4-Cl	1	CF3	Me,Me
A127	a1	4-Cl	1	CF3	Et,Et
A128	a1	4-Cl	1	CF3	H.Et
A129	a1	4-Cl	1	CF3	H,Ph
A130	a1	4-Cl	1	CF3	H,C6H4-4-F
A131	a1	4-Cl	1	CH2OPh	H,H
A132	a1	4-Cl	1	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A133	a1	4-Cl	1	CH2OCH2Ph	H,H
A134	a1	4-Cl	1	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A135	a1	4-Cl	1	CH2-morpholino	H,H
A136	a1	4-Cl	1	CH2-morpholino	Me,Me
A137	a1	4-Cl	1	CH2-morpholino	Et,Et
A138	a1	4-Cl	1	CH2-morpholino	H.Et
A139	a1	4-Cl	1	CH2-morpholino	H,Ph
A140	a1	4-Cl	1	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A141	a1	4-Cl	1	CH2NHBu	H,H
A142	a1	4-Cl	1	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A143	a1	4-Cl	1	C≡CPh	H,H
A144	a1	4-Cl	1	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A145	a1	4-Cl	1	Ph	H,H
A146	a1	4-Cl	1	Ph	H,C6H4-4-F
A147	a1	4-Cl	1	C6H4-4-CF3	H,H
A148	a1	4-Cl	1	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A149	a1	4-Cl	1	C6H4-3-CF3	H,H
A150	a1	4-Cl	1	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A151	a1	4-Cl	1	C6H4-4-OH	H,H
A152	a1	4-Cl	1	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A153	a1	4-Cl	1	CH2Ph	H,H
A154	a1	4-Cl	1	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A155	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A156	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A157	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A158	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A159	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A160	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A161	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A162	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A163	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A164	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A165	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-2-Cl	H,H

【0069】

【表5】

A166	a1	4-Cl	1	CH2C6H4-2-Cl (CH2)2Ph	H,C6H4-4-F H,H
A167	a1	4-Cl	1	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A168	a1	4-Cl	1	SPh	H,H
A169	a1	4-Cl	1	SPh	H,C6H4-4-F
A170	a1	4-Cl	1	NH2	H,H
A171	a1	4-Cl	1	NH2	H,C6H4-4-F
A172	a1	4-Cl	1	NHMe	H,H
A173	a1	4-Cl	1	NHMe	H,C6H4-4-F
A174	a1	4-Cl	1	CH2-piperazino-Ph	H,H
A175	a1	4-Cl	1	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A176	a1	4-Cl	1	CH2-piperidino	H,H
A177	a1	4-Cl	1	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A178	a1	4-Cl	1	OCH2Ph	H,H
A179	a1	4-Cl	1	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A180	a1	4-Cl	1	Ac	H,H
A181	a1	4-Cl	1	Ac	H,C6H4-4-F
A182	a1	4-Cl	1	CONH2	H,H
A183	a1	4-Cl	1	CONH2	H,C6H4-4-F
A184	a1	4-Cl	1	CSNH2	H,H
A185	a1	4-Cl	1	CSNH2	H,C6H4-4-F
A186	a1	4-Cl	1	OCONH2	H,H
A187	a1	4-Cl	1	OCONH2	H,C6H4-4-F
A188	a1	4-Cl	1	OCSNH2	H,H
A189	a1	4-Cl	1	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A190	a1	4-Cl	1	OSO2Me	H,H
A191	a1	4-Cl	1	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A192	a1	4-Cl	1	OSO2Ph	H,H
A193	a1	4-Cl	1	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A194	a1	4-Cl	1	I	H,H
A195	a1	4-Cl	1	I	H,C6H4-4-F
A196	a1	4-Cl	2	H	H,H
A197	a1	4-Cl	2	H	Me,Me
A198	a1	4-Cl	2	H	Et,Et
A199	a1	4-Cl	2	H	H.Et
A200	a1	4-Cl	2	H	H,Ph
A201	a1	4-Cl	2	H	H,C6H4-4-F
A202	a1	4-Cl	2	Me	H,H
A203	a1	4-Cl	2	Me	Me,Me
A204	a1	4-Cl	2	Me	Et,Et
A205	a1	4-Cl	2	Me	H.Et
A206	a1	4-Cl	2	Me	H,Ph
A207	a1	4-Cl	2	Me	H,C6H4-4-F
A208	a1	4-Cl	2	OMe	H,H
A209	a1	4-Cl	2		

【0070】

【表6】

A210	a1	4-Cl	2	OMe	Me,Me
A211	a1	4-Cl	2	OMe	Et,Et
A212	a1	4-Cl	2	OMe	H.Et
A213	a1	4-Cl	2	OMe	H,Ph
A214	a1	4-Cl	2	OMe	H,C6H4-4-F
A215	a1	4-Cl	2	CH2OH	H,H
A216	a1	4-Cl	2	CH2OH	H,C6H4-4-F
A217	a1	4-Cl	2	CH2OMe	H,H
A218	a1	4-Cl	2	CH2OMe	Me,Me
A219	a1	4-Cl	2	CH2OMe	Et,Et
A220	a1	4-Cl	2	CH2OMe	H.Et
A221	a1	4-Cl	2	CH2OMe	H,Ph
A222	a1	4-Cl	2	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A223	a1	4-Cl	2	CF3	H,H
A224	a1	4-Cl	2	CF3	Me,Me
A225	a1	4-Cl	2	CF3	Et,Et
A226	a1	4-Cl	2	CF3	H.Et
A227	a1	4-Cl	2	CF3	H,Ph
A228	a1	4-Cl	2	CF3	H,C6H4-4-F
A229	a1	4-Cl	2	CH2OPh	H,H
A230	a1	4-Cl	2	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A231	a1	4-Cl	2	CH2OCH2Ph	H,H
A232	a1	4-Cl	2	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A233	a1	4-Cl	2	CH2-morpholino	H,H
A234	a1	4-Cl	2	CH2-morpholino	Me,Me
A235	a1	4-Cl	2	CH2-morpholino	Et,Et
A236	a1	4-Cl	2	CH2-morpholino	H.Et
A237	a1	4-Cl	2	CH2-morpholino	H,Ph
A238	a1	4-Cl	2	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A239	a1	4-Cl	2	CH2NHBu	H,H
A240	a1	4-Cl	2	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A241	a1	4-Cl	2	C≡CPh	H,H
A242	a1	4-Cl	2	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A243	a1	4-Cl	2	Ph	H,H
A244	a1	4-Cl	2	Ph	H,C6H4-4-F
A245	a1	4-Cl	2	C6H4-4-CF3	H,H
A246	a1	4-Cl	2	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A247	a1	4-Cl	2	C6H4-3-CF3	H,H
A248	a1	4-Cl	2	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A249	a1	4-Cl	2	C6H4-4-OH	H,H
A250	a1	4-Cl	2	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A251	a1	4-Cl	2	CH2Ph	H,H
A252	a1	4-Cl	2	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A253	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-CF3	H,H

【0071】

【表 7】

A254	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A255	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A256	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A257	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A258	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A259	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A260	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A261	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A262	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A263	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A264	a1	4-Cl	2	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A265	a1	4-Cl	2	(CH2)2Ph	H,H
A266	a1	4-Cl	2	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A267	a1	4-Cl	2	SPh	H,H
A268	a1	4-Cl	2	SPh	H,C6H4-4-F
A269	a1	4-Cl	2	NH2	H,H
A270	a1	4-Cl	2	NH2	H,C6H4-4-F
A271	a1	4-Cl	2	NHMe	H,H
A272	a1	4-Cl	2	NHMe	H,C6H4-4-F
A273	a1	4-Cl	2	CH2-piperazino-Ph	H,H
A274	a1	4-Cl	2	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A275	a1	4-Cl	2	CH2-piperidino	H,H
A276	a1	4-Cl	2	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A277	a1	4-Cl	2	OCH2Ph	H,H
A278	a1	4-Cl	2	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A279	a1	4-Cl	2	Ac	H,H
A280	a1	4-Cl	2	Ac	H,C6H4-4-F
A281	a1	4-Cl	2	CONH2	H,H
A282	a1	4-Cl	2	CONH2	H,C6H4-4-F
A283	a1	4-Cl	2	CSNH2	H,H
A284	a1	4-Cl	2	CSNH2	H,C6H4-4-F
A285	a1	4-Cl	2	OCONH2	H,H
A286	a1	4-Cl	2	OCONH2	H,C6H4-4-F
A287	a1	4-Cl	2	OCSNH2	H,H
A288	a1	4-Cl	2	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A289	a1	4-Cl	2	OSO2Me	H,H
A290	a1	4-Cl	2	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A291	a1	4-Cl	2	OSO2Ph	H,H
A292	a1	4-Cl	2	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A293	a1	4-Cl	2	I	H,H
A294	a1	4-Cl	2	I	H,C6H4-4-F
A295	a1	4-CF3	0	H	H,H
A296	a1	4-CF3	0	H	Me,Me
A297	a1	4-CF3	0	H	Et,Et

【0072】

【表8】

A298	a1	4-CF3	0	H	H.Et
A299	a1	4-CF3	0	H	H,Ph
A300	a1	4-CF3	0	H	H,C6H4-4-F
A301	a1	4-CF3	0	Me	H,H
A302	a1	4-CF3	0	Me	Me,Me
A303	a1	4-CF3	0	Me	Et,Et
A304	a1	4-CF3	0	Me	H.Et
A305	a1	4-CF3	0	Me	H,Ph
A306	a1	4-CF3	0	Me	H,C6H4-4-F
A307	a1	4-CF3	0	OMe	H,H
A308	a1	4-CF3	0	OMe	Me,Me
A309	a1	4-CF3	0	OMe	Et,Et
A310	a1	4-CF3	0	OMe	H.Et
A311	a1	4-CF3	0	OMe	H,Ph
A312	a1	4-CF3	0	OMe	H,C6H4-4-F
A313	a1	4-CF3	0	CH2OH	H,H
A314	a1	4-CF3	0	CH2OH	H,C6H4-4-F
A315	a1	4-CF3	0	CH2OMe	H,H
A316	a1	4-CF3	0	CH2OMe	Me,Me
A317	a1	4-CF3	0	CH2OMe	Et,Et
A318	a1	4-CF3	0	CH2OMe	H.Et
A319	a1	4-CF3	0	CH2OMe	H,Ph
A320	a1	4-CF3	0	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A321	a1	4-CF3	0	CF3	H,H
A322	a1	4-CF3	0	CF3	Me,Me
A323	a1	4-CF3	0	CF3	Et,Et
A324	a1	4-CF3	0	CF3	H.Et
A325	a1	4-CF3	0	CF3	H,Ph
A326	a1	4-CF3	0	CF3	H,C6H4-4-F
A327	a1	4-CF3	0	CH2OPh	H,H
A328	a1	4-CF3	0	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A329	a1	4-CF3	0	CH2OCH2Ph	H,H
A330	a1	4-CF3	0	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A331	a1	4-CF3	0	CH2-morpholino	H,H
A332	a1	4-CF3	0	CH2-morpholino	Me,Me
A333	a1	4-CF3	0	CH2-morpholino	Et,Et
A334	a1	4-CF3	0	CH2-morpholino	H.Et
A335	a1	4-CF3	0	CH2-morpholino	H,Ph
A336	a1	4-CF3	0	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A337	a1	4-CF3	0	CH2NHBu	H,H
A338	a1	4-CF3	0	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A339	a1	4-CF3	0	C≡CPh	H,H
A340	a1	4-CF3	0	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A341	a1	4-CF3	0	Ph	H,H

【0073】

【表9】

A342	a1	4-CF3	0	Ph	H,C6H4-4-F
A343	a1	4-CF3	0	C6H4-4-CF3	H,H
A344	a1	4-CF3	0	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A345	a1	4-CF3	0	C6H4-3-CF3	H,H
A346	a1	4-CF3	0	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A347	a1	4-CF3	0	C6H4-4-OH	H,H
A348	a1	4-CF3	0	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A349	a1	4-CF3	0	CH2Ph	H,H
A350	a1	4-CF3	0	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A351	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A352	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A353	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A354	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A355	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A356	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A357	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A358	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A359	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A360	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A361	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A362	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A363	a1	4-CF3	0	(CH2)2Ph	H,H
A364	a1	4-CF3	0	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A365	a1	4-CF3	0	SPh	H,H
A366	a1	4-CF3	0	SPh	H,C6H4-4-F
A367	a1	4-CF3	0	NH2	H,H
A368	a1	4-CF3	0	NH2	H,C6H4-4-F
A369	a1	4-CF3	0	NHMe	H,H
A370	a1	4-CF3	0	NHMe	H,C6H4-4-F
A371	a1	4-CF3	0	CH2-piperazino-Ph	H,H
A372	a1	4-CF3	0	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A373	a1	4-CF3	0	CH2-piperidino	H,H
A374	a1	4-CF3	0	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A375	a1	4-CF3	0	OCH2Ph	H,H
A376	a1	4-CF3	0	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A377	a1	4-CF3	0	Ac	H,H
A378	a1	4-CF3	0	Ac	H,C6H4-4-F
A379	a1	4-CF3	0	CONH2	H,H
A380	a1	4-CF3	0	CONH2	H,C6H4-4-F
A381	a1	4-CF3	0	CSNH2	H,H
A382	a1	4-CF3	0	CSNH2	H,C6H4-4-F
A383	a1	4-CF3	0	OCONH2	H,H
A384	a1	4-CF3	0	OCONH2	H,C6H4-4-F
A385	a1	4-CF3	0	OCSNH2	H,H

【0074】

【表10】

A386	a1	4-CF3	0	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A387	a1	4-CF3	0	OSO2Me	H,H
A388	a1	4-CF3	0	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A389	a1	4-CF3	0	OSO2Ph	H,H
A390	a1	4-CF3	0	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A391	a1	4-CF3	0	I	H,H
A392	a1	4-CF3	0	I	H,C6H4-4-F
A393	a1	4-CF3	1	H	H,H
A394	a1	4-CF3	1	H	Me,Me
A395	a1	4-CF3	1	H	Et,Et
A396	a1	4-CF3	1	H	H.Et
A397	a1	4-CF3	1	H	H,Ph
A398	a1	4-CF3	1	H	H,C6H4-4-F
A399	a1	4-CF3	1	Me	H,H
A400	a1	4-CF3	1	Me	Me,Me
A401	a1	4-CF3	1	Me	Et,Et
A402	a1	4-CF3	1	Me	H.Et
A403	a1	4-CF3	1	Me	H,Ph
A404	a1	4-CF3	1	Me	H,C6H4-4-F
A405	a1	4-CF3	1	OMe	H,H
A406	a1	4-CF3	1	OMe	Me,Me
A407	a1	4-CF3	1	OMe	Et,Et
A408	a1	4-CF3	1	OMe	H.Et
A409	a1	4-CF3	1	OMe	H,Ph
A410	a1	4-CF3	1	OMe	H,C6H4-4-F
A411	a1	4-CF3	1	CH2OH	H,H
A412	a1	4-CF3	1	CH2OH	H,C6H4-4-F
A413	a1	4-CF3	1	CH2OMe	H,H
A414	a1	4-CF3	1	CH2OMe	Me,Me
A415	a1	4-CF3	1	CH2OMe	Et,Et
A416	a1	4-CF3	1	CH2OMe	H.Et
A417	a1	4-CF3	1	CH2OMe	H,Ph
A418	a1	4-CF3	1	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A419	a1	4-CF3	1	CF3	H,H
A420	a1	4-CF3	1	CF3	Me,Me
A421	a1	4-CF3	1	CF3	Et,Et
A422	a1	4-CF3	1	CF3	H.Et
A423	a1	4-CF3	1	CF3	H,Ph
A424	a1	4-CF3	1	CF3	H,C6H4-4-F
A425	a1	4-CF3	1	CH2OPh	H,H
A426	a1	4-CF3	1	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A427	a1	4-CF3	1	CH2OCH2Ph	H,H
A428	a1	4-CF3	1	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A429	a1	4-CF3	1	CH2-morpholino	H,H

【0075】

【表11】

A430	a1	4-CF3	1	CH2-morpholino	Me,Me
A431	a1	4-CF3	1	CH2-morpholino	Et,Et
A432	a1	4-CF3	1	CH2-morpholino	H.Et
A433	a1	4-CF3	1	CH2-morpholino	H,Ph
A434	a1	4-CF3	1	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A435	a1	4-CF3	1	CH2NHBu	H,H
A436	a1	4-CF3	1	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A437	a1	4-CF3	1	C≡CPh	H,H
A438	a1	4-CF3	1	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A439	a1	4-CF3	1	Ph	H,H
A440	a1	4-CF3	1	Ph	H,C6H4-4-F
A441	a1	4-CF3	1	C6H4-4-CF3	H,H
A442	a1	4-CF3	1	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A443	a1	4-CF3	1	C6H4-3-CF3	H,H
A444	a1	4-CF3	1	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A445	a1	4-CF3	1	C6H4-4-OH	H,H
A446	a1	4-CF3	1	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A447	a1	4-CF3	1	CH2Ph	H,H
A448	a1	4-CF3	1	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A449	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A450	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A451	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A452	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A453	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A454	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A455	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A456	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A457	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A458	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A459	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A460	a1	4-CF3	1	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A461	a1	4-CF3	1	(CH2)2Ph	H,H
A462	a1	4-CF3	1	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A463	a1	4-CF3	1	SPh	H,H
A464	a1	4-CF3	1	SPh	H,C6H4-4-F
A465	a1	4-CF3	1	NH2	H,H
A466	a1	4-CF3	1	NH2	H,C6H4-4-F
A467	a1	4-CF3	1	NHMe	H,H
A468	a1	4-CF3	1	NHMe	H,C6H4-4-F
A469	a1	4-CF3	1	CH2-piperazino-Ph	H,H
A470	a1	4-CF3	1	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A471	a1	4-CF3	1	CH2-piperidino	H,H
A472	a1	4-CF3	1	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A473	a1	4-CF3	1	OCH2Ph	H,H

【表12】

A474	a1	4-CF3	1	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A475	a1	4-CF3	1	Ac	H,H
A476	a1	4-CF3	1	Ac	H,C6H4-4-F
A477	a1	4-CF3	1	CONH2	H,H
A478	a1	4-CF3	1	CONH2	H,C6H4-4-F
A479	a1	4-CF3	1	CSNH2	H,H
A480	a1	4-CF3	1	CSNH2	H,C6H4-4-F
A481	a1	4-CF3	1	OCONH2	H,H
A482	a1	4-CF3	1	OCONH2	H,C6H4-4-F
A483	a1	4-CF3	1	OCSNH2	H,H
A484	a1	4-CF3	1	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A485	a1	4-CF3	1	OSO2Me	H,H
A486	a1	4-CF3	1	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A487	a1	4-CF3	1	OSO2Ph	H,H
A488	a1	4-CF3	1	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A489	a1	4-CF3	1	I	H,H
A490	a1	4-CF3	1	I	H,C6H4-4-F
A491	a1	4-CF3	2	H	H,H
A492	a1	4-CF3	2	H	Me,Me
A493	a1	4-CF3	2	H	Et,Et
A494	a1	4-CF3	2	H	H.Et
A495	a1	4-CF3	2	H	H,Ph
A496	a1	4-CF3	2	H	H,C6H4-4-F
A497	a1	4-CF3	2	Me	H,H
A498	a1	4-CF3	2	Me	Me,Me
A499	a1	4-CF3	2	Me	Et,Et
A500	a1	4-CF3	2	Me	H.Et
A501	a1	4-CF3	2	Me	H,Ph
A502	a1	4-CF3	2	Me	H,C6H4-4-F
A503	a1	4-CF3	2	OMe	H,H
A504	a1	4-CF3	2	OMe	Me,Me
A505	a1	4-CF3	2	OMe	Et,Et
A506	a1	4-CF3	2	OMe	H.Et
A507	a1	4-CF3	2	OMe	H,Ph
A508	a1	4-CF3	2	OMe	H,C6H4-4-F
A509	a1	4-CF3	2	CH2OH	H,H
A510	a1	4-CF3	2	CH2OH	H,C6H4-4-F
A511	a1	4-CF3	2	CH2OMe	H,H
A512	a1	4-CF3	2	CH2OMe	Me,Me
A513	a1	4-CF3	2	CH2OMe	Et,Et
A514	a1	4-CF3	2	CH2OMe	H.Et
A515	a1	4-CF3	2	CH2OMe	H,Ph
A516	a1	4-CF3	2	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A517	a1	4-CF3	2	CF3	H,H

【0077】

【表13】

A518	a1	4-CF3	2	CF3	Me,Me	
A519	a1	4-CF3	2	CF3	Et,Et	
A520	a1	4-CF3	2	CF3	H.Et	
A521	a1	4-CF3	2	CF3	H,Ph	
A522	a1	4-CF3	2	CF3	H,C6H4-4-F	
A523	a1	4-CF3	2	CH2OPh	H,H	
A524	a1	4-CF3	2	CH2OPh	H,C6H4-4-F	
A525	a1	4-CF3	2	CH2OCH2Ph	H,H	
A526	a1	4-CF3	2	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F	
A527	a1	4-CF3	2	CH2-morpholino	H,H	
A528	a1	4-CF3	2	CH2-morpholino	Me,Me	
A529	a1	4-CF3	2	CH2-morpholino	Et,Et	
A530	a1	4-CF3	2	CH2-morpholino	H.Et	
A531	a1	4-CF3	2	CH2-morpholino	H,Ph	
A532	a1	4-CF3	2	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F	
A533	a1	4-CF3	2	CH2NHBu	H,H	
A534	a1	4-CF3	2	CH2NHBu	H,C6H4-4-F	
A535	a1	4-CF3	2	C≡CPh	H,H	
A536	a1	4-CF3	2	C≡CPh	H,C6H4-4-F	
A537	a1	4-CF3	2	Ph	H,H	
A538	a1	4-CF3	2	Ph	H,C6H4-4-F	
A539	a1	4-CF3	2	C6H4-4-CF3	H,H	
A540	a1	4-CF3	2	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F	
A541	a1	4-CF3	2	C6H4-3-CF3	H,H	
A542	a1	4-CF3	2	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F	
A543	a1	4-CF3	2	C6H4-4-OH	H,H	
A544	a1	4-CF3	2	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F	
A545	a1	4-CF3	2	CH2Ph	H,H	
A546	a1	4-CF3	2	CH2Ph	H,C6H4-4-F	
A547	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-CF3	H,H	
A548	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me	
A549	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et	
A550	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-CF3	H.Et	
A551	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph	
A552	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F	
A553	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-OCF3	H,H	
A554	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F	
A555	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-Ph	H,H	
A556	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F	
A557	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-2-Cl	H,H	
A558	a1	4-CF3	2	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F	
A559	a1	4-CF3	2	(CH2)2Ph	H,H	
A560	a1	4-CF3	2	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F	
A561	a1	4-CF3	2	SPh	H,H	

【0078】

【表14】

A562	a1	4-CF3	2	SPh	H,C6H4-4-F
A563	a1	4-CF3	2	NH2	H,H
A564	a1	4-CF3	2	NH2	H,C6H4-4-F
A565	a1	4-CF3	2	NHMe	H,H
A566	a1	4-CF3	2	NHMe	H,C6H4-4-F
A567	a1	4-CF3	2	CH2-piperazino-Ph	H,H
A568	a1	4-CF3	2	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A569	a1	4-CF3	2	CH2-piperidino	H,H
A570	a1	4-CF3	2	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A571	a1	4-CF3	2	OCH2Ph	H,H
A572	a1	4-CF3	2	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A573	a1	4-CF3	2	Ac	H,H
A574	a1	4-CF3	2	Ac	H,C6H4-4-F
A575	a1	4-CF3	2	CONH2	H,H
A576	a1	4-CF3	2	CONH2	H,C6H4-4-F
A577	a1	4-CF3	2	CSNH2	H,H
A578	a1	4-CF3	2	CSNH2	H,C6H4-4-F
A579	a1	4-CF3	2	OCONH2	H,H
A580	a1	4-CF3	2	OCONH2	H,C6H4-4-F
A581	a1	4-CF3	2	OCSNH2	H,H
A582	a1	4-CF3	2	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A583	a1	4-CF3	2	OSO2Me	H,H
A584	a1	4-CF3	2	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A585	a1	4-CF3	2	OSO2Ph	H,H
A586	a1	4-CF3	2	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A587	a1	4-CF3	2	I	H,H
A588	a1	4-CF3	2	I	H,C6H4-4-F
A589	a1	H	0	H	H,H
A590	a1	3-F	0	H	Me,Me
A591	a1	2-Me	0	H	Et,Et
A592	a1	3-OMe	0	H	H.Et
A593	a1	4-OH	0	H	H,Ph
A594	a1	4-OMe	0	H	H,C6H4-4-F
A595	a1	2-Ac	0	Me	H,H
A596	a1	4-CH=CH2	0	Me	Me,Me
A597	a1	4-CF3, 3-F	0	Me	Et,Et
A598	a1	4-OCF3	0	Me	H.Et
A599	a1	4-SMe	0	Me	H,Ph
A600	a1	3,5-difluoro	0	Me	H,C6H4-4-F
A601	a1	H	0	OMe	H,H
A602	a1	3-F	0	OMe	Me,Me
A603	a1	2-Me	0	OMe	Et,Et
A604	a1	3-OMe	0	OMe	H.Et
A605	a1	4-OH	0	OMe	H,Ph

【0079】

【表15】

A606	a1	4-OMe	0	OMe	H,C6H4-4-F
A607	a1	2-Ac	0	CH2OH	H,H
A608	a1	4-CH=CH2	0	CH2OH	H,C6H4-4-F
A609	a1	4-CF3, 3-F	0	CH2OMe	H,H
A610	a1	4-OCF3	0	CH2OMe	Me,Me
A611	a1	4-SMe	0	CH2OMe	Et,Et
A612	a1	3,5-difluoro	0	CH2OMe	H.Et
A613	a1	H	0	CH2OMe	H,Ph
A614	a1	3-F	0	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A615	a1	2-Me	0	CF3	H,H
A616	a1	3-OMe	0	CF3	Me,Me
A617	a1	4-OH	0	CF3	Et,Et
A618	a1	4-OMe	0	CF3	H.Et
A619	a1	2-Ac	0	CF3	H,Ph
A620	a1	4-CH=CH2	0	CF3	H,C6H4-4-F
A621	a1	4-CF3, 3-F	0	CH2OPh	H,H
A622	a1	4-OCF3	0	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A623	a1	4-SMe	0	CH2OCH2Ph	H,H
A624	a1	3,5-difluoro	0	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A625	a1	H	0	CH2-morpholino	H,H
A626	a1	3-F	0	CH2-morpholino	Me,Me
A627	a1	2-Me	0	CH2-morpholino	Et,Et
A628	a1	3-OMe	0	CH2-morpholino	H.Et
A629	a1	4-OH	0	CH2-morpholino	H,Ph
A630	a1	4-OMe	0	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A631	a1	2-Ac	0	CH2NHBu	H,H
A632	a1	4-CH=CH2	0	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A633	a1	4-CF3, 3-F	0	C≡CPh	H,H
A634	a1	4-OCF3	0	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A635	a1	4-SMe	0	Ph	H,H
A636	a1	3,5-difluoro	0	Ph	H,C6H4-4-F
A637	a1	H	0	C6H4-4-CF3	H,H
A638	a1	3-F	0	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A639	a1	2-Me	0	C6H4-3-CF3	H,H
A640	a1	3-OMe	0	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A641	a1	4-OH	0	C6H4-4-OH	H,H
A642	a1	4-OMe	0	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A643	a1	2-Ac	0	CH2Ph	H,H
A644	a1	4-CH=CH2	0	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A645	a1	4-CF3, 3-F	0	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A646	a1	4-OCF3	0	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A647	a1	4-SMe	0	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A648	a1	3,5-difluoro	0	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A649	a1	H	0	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph

【0080】

【表16】

A650	a1	3-F	0	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A651	a1	2-Me	0	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A652	a1	3-OMe	0	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A653	a1	4-OH	0	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A654	a1	4-OMe	0	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A655	a1	2-Ac	0	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A656	a1	4-CH=CH2	0	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A657	a1	4-CF3, 3-F	0	(CH2)2Ph	H,H
A658	a1	4-OCF3	0	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A659	a1	4-SMe	0	SPh	H,H
A660	a1	3,5-difluoro	0	SPh	H,C6H4-4-F
A661	a1	H	0	NH2	H,H
A662	a1	3-F	0	NH2	H,C6H4-4-F
A663	a1	2-Me	0	NHMe	H,H
A664	a1	3-OMe	0	NHMe	H,C6H4-4-F
A665	a1	4-OH	0	CH2-piperazino-Ph	H,H
A666	a1	4-OMe	0	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A667	a1	2-Ac	0	CH2-piperidino	H,H
A668	a1	4-CH=CH2	0	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A669	a1	4-CF3, 3-F	0	OCH2Ph	H,H
A670	a1	4-OCF3	0	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A671	a1	4-SMe	0	Ac	H,H
A672	a1	3,5-difluoro	0	Ac	H,C6H4-4-F
A673	a1	H	0	CONH2	H,H
A674	a1	3-F	0	CONH2	H,C6H4-4-F
A675	a1	2-Me	0	CSNH2	H,H
A676	a1	3-OMe	0	CSNH2	H,C6H4-4-F
A677	a1	4-OH	0	OCONH2	H,H
A678	a1	4-OMe	0	OCONH2	H,C6H4-4-F
A679	a1	2-Ac	0	OCSNH2	H,H
A680	a1	4-CH=CH2	0	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A681	a1	4-CF3, 3-F	0	OSO2Me	H,H
A682	a1	4-OCF3	0	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A683	a1	4-SMe	0	OSO2Ph	H,H
A684	a1	3,5-difluoro	0	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A685	a1	H	0	I	H,H
A686	a1	3-F	0	I	H,C6H4-4-F
A687	a1	H	1	H	H,H
A688	a1	3-F	1	H	Me,Me
A689	a1	2-Me	1	H	Et,Et
A690	a1	3-OMe	1	H	H.Et
A691	a1	4-OH	1	H	H,Ph
A692	a1	4-OMe	1	H	H,C6H4-4-F
A693	a1	2-Ac	1	Me	H,H
A694	a1	4-CH=CH2	1	Me	Me,Me
A695	a1	4-CF3, 3-F	1	Me	Et,Et

【表17】

A696	a1	4-OCF3	1	Me	H.Et
A697	a1	4-SMe	1	Me	H,Ph
A698	a1	3,5-difluoro	1	Me	H,C6H4-4-F
A699	a1	H	1	OMe	H,H
A700	a1	3-F	1	OMe	Me,Me
A701	a1	2-Me	1	OMe	Et,Et
A702	a1	3-OMe	1	OMe	H.Et
A703	a1	4-OH	1	OMe	H,Ph
A704	a1	4-OMe	1	OMe	H,C6H4-4-F
A705	a1	2-Ac	1	CH2OH	H,H
A706	a1	4-CH=CH2	1	CH2OH	H,C6H4-4-F
A707	a1	4-CF3, 3-F	1	CH2OMe	H,H
A708	a1	4-OCF3	1	CH2OMe	Me,Me
A709	a1	4-SMe	1	CH2OMe	Et,Et
A710	a1	3,5-difluoro	1	CH2OMe	H.Et
A711	a1	H	1	CH2OMe	H,Ph
A712	a1	3-F	1	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A713	a1	2-Me	1	CF3	H,H
A714	a1	3-OMe	1	CF3	Me,Me
A715	a1	4-OH	1	CF3	Et,Et
A716	a1	4-OMe	1	CF3	H.Et
A717	a1	2-Ac	1	CF3	H,Ph
A718	a1	4-CH=CH2	1	CF3	H,C6H4-4-F
A719	a1	4-CF3, 3-F	1	CH2OPh	H,H
A720	a1	4-OCF3	1	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A721	a1	4-SMe	1	CH2OCH2Ph	H,H
A722	a1	3,5-difluoro	1	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A723	a1	H	1	CH2-morpholino	H,H
A724	a1	3-F	1	CH2-morpholino	Me,Me
A725	a1	2-Me	1	CH2-morpholino	Et,Et
A726	a1	3-OMe	1	CH2-morpholino	H.Et
A727	a1	4-OH	1	CH2-morpholino	H,Ph
A728	a1	4-OMe	1	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A729	a1	2-Ac	1	CH2NHBu	H,H
A730	a1	4-CH=CH2	1	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A731	a1	4-CF3, 3-F	1	- C≡CPh	H,H
A732	a1	4-OCF3	1	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A733	a1	4-SMe	1	Ph	H,H
A734	a1	3,5-difluoro	1	Ph	H,C6H4-4-F
A735	a1	H	2	C6H4-4-CF3	H,H
A736	a1	3-F	2	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A737	a1	2-Me	2	C6H4-3-CF3	H,H
A738	a1	3-OMe	2	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A739	a1	4-OH	2	C6H4-4-OH	H,H
A740	a1	4-OMe	2	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A741	a1	2-Ac	2	CH2Ph	H,H

【0082】

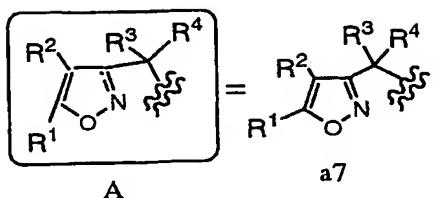
出証特2004-3122706

【表18】

A742	a1	4-CH=CH2	2	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A743	a1	4-CF3, 3-F	2	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A744	a1	4-OCF3	2	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A745	a1	4-SMe	2	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A746	a1	3,5-difluoro	2	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A747	a1	H	2	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A748	a1	3-F	2	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A749	a1	2-Me	2	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A750	a1	3-OMe	2	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A751	a1	4-OH	2	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A752	a1	4-OMe	2	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A753	a1	2-Ac	2	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A754	a1	4-CH=CH2	2	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A755	a1	4-CF3, 3-F	2	(CH2)2Ph	H,H
A756	a1	4-OCF3	2	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A757	a1	4-SMe	2	SPh	H,H
A758	a1	3,5-difluoro	2	SPh	H,C6H4-4-F
A759	a1	H	2	NH2	H,H
A760	a1	3-F	2	NH2	H,C6H4-4-F
A761	a1	2-Me	2	NHMe	H,H
A762	a1	3-OMe	2	NHMe	H,C6H4-4-F
A763	a1	4-OH	2	CH2-piperazino-Ph	H,H
A764	a1	4-OMe	2	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A765	a1	2-Ac	2	CH2-piperidino	H,H
A766	a1	4-CH=CH2	2	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A767	a1	4-CF3, 3-F	2	OCH2Ph	H,H
A768	a1	4-OCF3	2	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A769	a1	4-SMe	2	Ac	H,H
A770	a1	3,5-difluoro	2	Ac	H,C6H4-4-F
A771	a1	H	2	CONH2	H,H
A772	a1	3-F	2	CONH2	H,C6H4-4-F
A773	a1	2-Me	2	CSNH2	H,H
A774	a1	3-OMe	2	CSNH2	H,C6H4-4-F
A775	a1	4-OH	2	OCONH2	H,H
A776	a1	4-OMe	2	OCONH2	H,C6H4-4-F
A777	a1	2-Ac	2	OCSNH2	H,H
A778	a1	4-CH=CH2	2	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A779	a1	4-CF3, 3-F	2	OSO2Me	H,H
A780	a1	4-OCF3	2	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A781	a1	4-SMe	2	OSO2Ph	H,H
A782	a1	3,5-difluoro	2	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A783	a1	H	2	I	H,H
A784	a1	3-F	2	I	H,C6H4-4-F

【0083】

【表 19】



A部分No.	タイプ	R1	R2	R3,R4
A2353	a7	Me	H	H,H
A2354	a7	Me	H	Me,Me
A2355	a7	Me	H	Et,Et
A2356	a7	Me	H	H.Et
A2357	a7	Me	H	H,Ph
A2358	a7	Me	H	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2359	a7	Me	Me	H,H
A2360	a7	Me	Me	Me,Me
A2361	a7	Me	Me	Et,Et
A2362	a7	Me	Me	H.Et
A2363	a7	Me	Me	H,Ph
A2364	a7	Me	Me	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2365	a7	Me	CH <sub>2</sub> OMe	H,H
A2366	a7	Me	CH <sub>2</sub> OMe	Me,Me
A2367	a7	Me	CH <sub>2</sub> OMe	Et,Et
A2368	a7	Me	CH <sub>2</sub> OMe	H.Et
A2369	a7	Me	CH <sub>2</sub> OMe	H,Ph
A2370	a7	Me	CH <sub>2</sub> OMe	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2371	a7	Me	CF <sub>3</sub>	H,H
A2372	a7	Me	CF <sub>3</sub>	Me,Me
A2373	a7	Me	CF <sub>3</sub>	Et,Et
A2374	a7	Me	CF <sub>3</sub>	H.Et
A2375	a7	Me	CF <sub>3</sub>	H,Ph
A2376	a7	Me	CF <sub>3</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2377	a7	Me	CH <sub>2</sub> OH	H,H
A2378	a7	Me	CH <sub>2</sub> OH	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2379	a7	Me	CH <sub>2</sub> NHBu	H,H
A2380	a7	Me	CH <sub>2</sub> NHBu	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2381	a7	Me	CH <sub>2</sub> C≡CH	H,H
A2382	a7	Me	CH <sub>2</sub> C≡CH	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2383	a7	Me	OMe	H,H
A2384	a7	Me	OMe	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2385	a7	Me	NH <sub>2</sub>	H,H
A2386	a7	Me	NH <sub>2</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F

【0084】

【表20】

A2387	a7	Me	NHMe	H,H
A2388	a7	Me	NHMe	H,C6H4-4-F
A2389	a7	Me	CH2OPh	H,H
A2390	a7	Me	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A2391	a7	Me	CH2OCH2Ph	H,H
A2392	a7	Me	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2393	a7	Me	CH2-morpholino	H,H
A2394	a7	Me	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A2395	a7	Me	CH=CH-pyridyl	H,H
A2396	a7	Me	CH=CH-pyridyl	H,C6H4-4-F
A2397	a7	Me	C≡CPh	H,H
A2398	a7	Me	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A2399	a7	Me	Ph	H,H
A2400	a7	Me	Ph	H,C6H4-4-F
A2401	a7	Me	C6H4-4-CF3	H,H
A2402	a7	Me	C6H4-4-CF3	Me,Me
A2403	a7	Me	C6H4-4-CF3	Et,Et
A2404	a7	Me	C6H4-4-CF3	H.Et
A2405	a7	Me	C6H4-4-CF3	H,Ph
A2406	a7	Me	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2407	a7	Me	C6H4-3-CF3	H,H
A2408	a7	Me	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A2409	a7	Me	C6H4-4-OH	H,H
A2410	a7	Me	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A2411	a7	Me	CH2Ph	H,H
A2412	a7	Me	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A2413	a7	Me	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A2414	a7	Me	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A2415	a7	Me	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A2416	a7	Me	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A2417	a7	Me	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A2418	a7	Me	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2419	a7	Me	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A2420	a7	Me	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A2421	a7	Me	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A2422	a7	Me	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A2423	a7	Me	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A2424	a7	Me	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A2425	a7	Me	(CH2)2Ph	H,H
A2426	a7	Me	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A2427	a7	Me	CH2-piperazino-Ph	H,H
A2428	a7	Me	CH2-piperazino-Ph	Me,Me
A2429	a7	Me	CH2-piperazino-Ph	Et,Et
A2430	a7	Me	CH2-piperazino-Ph	H.Et

【0085】

【表21】

A2431	a7	Me	CH2-piperazino-Ph	H,Ph
A2432	a7	Me	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A2433	a7	Me	CH2-piperidino	H,H
A2434	a7	Me	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A2435	a7	Me	SPh	H,H
A2436	a7	Me	SPh	H,C6H4-4-F
A2437	a7	Me	OCH2Ph	H,H
A2438	a7	Me	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2439	a7	Me	Ac	H,H
A2440	a7	Me	Ac	H,C6H4-4-F
A2441	a7	Me	CONH2	H,H
A2442	a7	Me	CONH2	H,C6H4-4-F
A2443	a7	Me	CSNH2	H,H
A2444	a7	Me	CSNH2	H,C6H4-4-F
A2445	a7	Me	OCONH2	H,H
A2446	a7	Me	OCONH2	H,C6H4-4-F
A2447	a7	Me	OCSNH2	H,H
A2448	a7	Me	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A2449	a7	Me	OSO2Me	H,H
A2450	a7	Me	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A2451	a7	Me	OSO2Ph	H,H
A2452	a7	Me	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A2453	a7	Me	I	H,H
A2454	a7	Me	I	H,C6H4-4-F
A2455	a7	CF3	H	H,H
A2456	a7	CF3	H	Me,Me
A2457	a7	CF3	H	Et,Et
A2458	a7	CF3	H	H.Et
A2459	a7	CF3	H	H,Ph
A2460	a7	CF3	H	H,C6H4-4-F
A2461	a7	CF3	Me	H,H
A2462	a7	CF3	Me	Me,Me
A2463	a7	CF3	Me	Et,Et
A2464	a7	CF3	Me	H.Et
A2465	a7	CF3	Me	H,Ph
A2466	a7	CF3	Me	H,C6H4-4-F
A2467	a7	CF3	CH2OMe	H,H
A2468	a7	CF3	CH2OMe	Me,Me
A2469	a7	CF3	CH2OMe	Et,Et
A2470	a7	CF3	CH2OMe	H.Et
A2471	a7	CF3	CH2OMe	H,Ph
A2472	a7	CF3	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A2473	a7	CF3	CF3	H,H
A2474	a7	CF3	CF3	Me,Me

【0086】

【表22】

A2475	a7	CF3	CF3	Et,Et
A2476	a7	CF3	CF3	H.Et
A2477	a7	CF3	CF3	H,Ph
A2478	a7	CF3	CF3	H,C6H4-4-F
A2479	a7	CF3	CH2OH	H,H
A2480	a7	CF3	CH2OH	H,C6H4-4-F
A2481	a7	CF3	CH2NHBu	H,H
A2482	a7	CF3	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A2483	a7	CF3	CH2C≡CH	H,H
A2484	a7	CF3	CH2C≡CH	H,C6H4-4-F
A2485	a7	CF3	OMe	H,H
A2486	a7	CF3	OMe	H,C6H4-4-F
A2487	a7	CF3	NH2	H,H
A2488	a7	CF3	NH2	H,C6H4-4-F
A2489	a7	CF3	NHMe	H,H
A2490	a7	CF3	NHMe	H,C6H4-4-F
A2491	a7	CF3	CH2OPh	H,H
A2492	a7	CF3	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A2493	a7	CF3	CH2OCH2Ph	H,H
A2494	a7	CF3	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2495	a7	CF3	CH2-morpholino	H,H
A2496	a7	CF3	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A2497	a7	CF3	CH=CH-pyridyl	H,H
A2498	a7	CF3	CH=CH-pyridyl	H,C6H4-4-F
A2499	a7	CF3	C≡CPh	H,H
A2500	a7	CF3	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A2501	a7	CF3	Ph	H,H
A2502	a7	CF3	Ph	H,C6H4-4-F
A2503	a7	CF3	C6H4-4-CF3	H,H
A2504	a7	CF3	C6H4-4-CF3	Me,Me
A2505	a7	CF3	C6H4-4-CF3	Et,Et
A2506	a7	CF3	C6H4-4-CF3	H.Et
A2507	a7	CF3	C6H4-4-CF3	H,Ph
A2508	a7	CF3	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2509	a7	CF3	C6H4-3-CF3	H,H
A2510	a7	CF3	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A2511	a7	CF3	C6H4-4-OH	H,H
A2512	a7	CF3	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A2513	a7	CF3	CH2Ph	H,H
A2514	a7	CF3	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A2515	a7	CF3	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A2516	a7	CF3	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A2517	a7	CF3	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A2518	a7	CF3	CH2C6H4-4-CF3	H.Et

【0087】

【表23】

A2519	a7	CF3	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A2520	a7	CF3	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2521	a7	CF3	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A2522	a7	CF3	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A2523	a7	CF3	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A2524	a7	CF3	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A2525	a7	CF3	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A2526	a7	CF3	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A2527	a7	CF3	(CH2)2Ph	H,H
A2528	a7	CF3	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A2529	a7	CF3	CH2-piperazino-Ph	H,H
A2530	a7	CF3	CH2-piperazino-Ph	Me,Me
A2531	a7	CF3	CH2-piperazino-Ph	Et,Et
A2532	a7	CF3	CH2-piperazino-Ph	H.Et
A2533	a7	CF3	CH2-piperazino-Ph	H,Ph
A2534	a7	CF3	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A2535	a7	CF3	CH2-piperidino	H,H
A2536	a7	CF3	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A2537	a7	CF3	SPh	H,H
A2538	a7	CF3	SPh	H,C6H4-4-F
A2539	a7	CF3	OCH2Ph	H,H
A2540	a7	CF3	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2541	a7	CF3	Ac	H,H
A2542	a7	CF3	Ac	H,C6H4-4-F
A2543	a7	CF3	CONH2	H,H
A2544	a7	CF3	CONH2	H,C6H4-4-F
A2545	a7	CF3	CSNH2	H,H
A2546	a7	CF3	CSNH2	H,C6H4-4-F
A2547	a7	CF3	OCONH2	H,H
A2548	a7	CF3	OCONH2	H,C6H4-4-F
A2549	a7	CF3	OCSNH2	H,H
A2550	a7	CF3	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A2551	a7	CF3	OSO2Me	H,H
A2552	a7	CF3	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A2553	a7	CF3	OSO2Ph	H,H
A2554	a7	CF3	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A2555	a7	CF3	I	H,H
A2556	a7	CF3	I	H,C6H4-4-F
A2557	a7	CH=CHPh	H	H,H
A2558	a7	CH=CHPh	H	Me,Me
A2559	a7	CH=CHPh	H	Et,Et
A2560	a7	CH=CHPh	H	H.Et
A2561	a7	CH=CHPh	H	H,Ph
A2562	a7	CH=CHPh	H	H,C6H4-4-F

【0088】

【表24】

A2563	a7	CH=CHPh	Me	H,H
A2564	a7	CH=CHPh	Me	Me,Me
A2565	a7	CH=CHPh	Me	Et,Et
A2566	a7	CH=CHPh	Me	H.Et
A2567	a7	CH=CHPh	Me	H,Ph
A2568	a7	CH=CHPh	Me	H,C6H4-4-F
A2569	a7	CH=CHPh	CH2OMe	H,H
A2570	a7	CH=CHPh	CH2OMe	Me,Me
A2571	a7	CH=CHPh	CH2OMe	Et,Et
A2572	a7	CH=CHPh	CH2OMe	H.Et
A2573	a7	CH=CHPh	CH2OMe	H,Ph
A2574	a7	CH=CHPh	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A2575	a7	CH=CHPh	CF3	H,H
A2576	a7	CH=CHPh	CF3	Me,Me
A2577	a7	CH=CHPh	CF3	Et,Et
A2578	a7	CH=CHPh	CF3	H.Et
A2579	a7	CH=CHPh	CF3	H,Ph
A2580	a7	CH=CHPh	CF3	H,C6H4-4-F
A2581	a7	CH=CHPh	CH2OH	H,H
A2582	a7	CH=CHPh	CH2OH	H,C6H4-4-F
A2583	a7	CH=CHPh	CH2NHBu	H,H
A2584	a7	CH=CHPh	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A2585	a7	CH=CHPh	CH2C≡CH	H,H
A2586	a7	CH=CHPh	CH2C≡CH	H,C6H4-4-F
A2587	a7	CH=CHPh	OMe	H,H
A2588	a7	CH=CHPh	OMe	H,C6H4-4-F
A2589	a7	CH=CHPh	NH2	H,H
A2590	a7	CH=CHPh	NH2	H,C6H4-4-F
A2591	a7	CH=CHPh	NHMe	H,H
A2592	a7	CH=CHPh	NHMe	H,C6H4-4-F
A2593	a7	CH=CHPh	CH2OPh	H,H
A2594	a7	CH=CHPh	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A2595	a7	CH=CHPh	CH2OCH2Ph	H,H
A2596	a7	CH=CHPh	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2597	a7	CH=CHPh	CH2-morpholino	H,H
A2598	a7	CH=CHPh	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A2599	a7	CH=CHPh	CH=CH-pyridyl	H,H
A2600	a7	CH=CHPh	CH=CH-pyridyl	H,C6H4-4-F
A2601	a7	CH=CHPh	C≡CPh	H,H
A2602	a7	CH=CHPh	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A2603	a7	CH=CHPh	Ph	H,H
A2604	a7	CH=CHPh	Ph	H,C6H4-4-F
A2605	a7	CH=CHPh	C6H4-4-CF3	H,H
A2606	a7	CH=CHPh	C6H4-4-CF3	Me,Me

【0089】

【表25】

A2607	a7	CH=CHPh	C6H4-4-CF3	Et,Et
A2608	a7	CH=CHPh	C6H4-4-CF3	H.Et
A2609	a7	CH=CHPh	C6H4-4-CF3	H,Ph
A2610	a7	CH=CHPh	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2611	a7	CH=CHPh	C6H4-3-CF3	H,H
A2612	a7	CH=CHPh	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A2613	a7	CH=CHPh	C6H4-4-OH	H,H
A2614	a7	CH=CHPh	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A2615	a7	CH=CHPh	CH2Ph	H,H
A2616	a7	CH=CHPh	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A2617	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A2618	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A2619	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A2620	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A2621	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A2622	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2623	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A2624	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A2625	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A2626	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A2627	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A2628	a7	CH=CHPh	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A2629	a7	CH=CHPh	(CH2)2Ph	H,H
A2630	a7	CH=CHPh	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A2631	a7	CH=CHPh	CH2-piperazino-Ph	H,H
A2632	a7	CH=CHPh	CH2-piperazino-Ph	Me,Me
A2633	a7	CH=CHPh	CH2-piperazino-Ph	Et,Et
A2634	a7	CH=CHPh	CH2-piperazino-Ph	H.Et
A2635	a7	CH=CHPh	CH2-piperazino-Ph	H,Ph
A2636	a7	CH=CHPh	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F
A2637	a7	CH=CHPh	CH2-piperidino	H,H
A2638	a7	CH=CHPh	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A2639	a7	CH=CHPh	SPh	H,H
A2640	a7	CH=CHPh	SPh	H,C6H4-4-F
A2641	a7	CH=CHPh	OCH2Ph	H,H
A2642	a7	CH=CHPh	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2643	a7	CH=CHPh	Ac	H,H
A2644	a7	CH=CHPh	Ac	H,C6H4-4-F
A2645	a7	CH=CHPh	CONH2	H,H
A2646	a7	CH=CHPh	CONH2	H,C6H4-4-F
A2647	a7	CH=CHPh	CSNH2	H,H
A2648	a7	CH=CHPh	CSNH2	H,C6H4-4-F
A2649	a7	CH=CHPh	OCONH2	H,H
A2650	a7	CH=CHPh	OCONH2	H,C6H4-4-F

【0090】

【表 26】

A2651	a7	CH=CHPh	OCSNH2	H,H
A2652	a7	CH=CHPh	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A2653	a7	CH=CHPh	OSO2Me	H,H
A2654	a7	CH=CHPh	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A2655	a7	CH=CHPh	OSO2Ph	H,H
A2656	a7	CH=CHPh	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A2657	a7	CH=CHPh	I	H,H
A2658	a7	CH=CHPh	I	H,C6H4-4-F
A2659	a7	≡CPh	H	H,H
A2660	a7	≡CPh	H	Me,Me
A2661	a7	≡CPh	H	Et,Et
A2662	a7	≡CPh	H	H.Et
A2663	a7	≡CPh	H	H,Ph
A2664	a7	≡CPh	H	H,C6H4-4-F
A2665	a7	≡CPh	Me	H,H
A2666	a7	≡CPh	Me	Me,Me
A2667	a7	≡CPh	Me	Et,Et
A2668	a7	≡CPh	Me	H.Et
A2669	a7	≡CPh	Me	H,Ph
A2670	a7	≡CPh	Me	H,C6H4-4-F
A2671	a7	≡CPh	CH2OMe	H,H
A2672	a7	≡CPh	CH2OMe	Me,Me
A2673	a7	≡CPh	CH2OMe	Et,Et
A2674	a7	≡CPh	CH2OMe	H.Et
A2675	a7	≡CPh	CH2OMe	H,Ph
A2676	a7	≡CPh	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A2677	a7	≡CPh	CF3	H,H
A2678	a7	≡CPh	CF3	Me,Me
A2679	a7	≡CPh	CF3	Et,Et
A2680	a7	≡CPh	CF3	H.Et
A2681	a7	≡CPh	CF3	H,Ph
A2682	a7	≡CPh	CF3	H,C6H4-4-F
A2683	a7	≡CPh	CH2OH	H,H
A2684	a7	≡CPh	CH2OH	H,C6H4-4-F
A2685	a7	≡CPh	CH2NHBu	H,H
A2686	a7	≡CPh	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A2687	a7	≡CPh	CH2C≡CH	H,H
A2688	a7	≡CPh	CH2C≡CH	H,C6H4-4-F
A2689	a7	≡CPh	OMe	H,H
A2690	a7	≡CPh	OMe	H,C6H4-4-F
A2691	a7	≡CPh	NH2	H,H
A2692	a7	≡CPh	NH2	H,C6H4-4-F
A2693	a7	≡CPh	NHMe	H,H
A2694	a7	≡CPh	NHMe	H,C6H4-4-F

【0091】

【表27】

A2695	a7	≡CPh	CH2OPh	H,H
A2696	a7	≡CPh	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A2697	a7	≡CPh	CH2OCH2Ph	H,H
A2698	a7	≡CPh	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2699	a7	≡CPh	CH2-morpholino	H,H
A2700	a7	≡CPh	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A2701	a7	≡CPh	CH=CH-pyridyl	H,H
A2702	a7	≡CPh	CH=CH-pyridyl	H,C6H4-4-F
A2703	a7	≡CPh	C≡CPh	H,H
A2704	a7	≡CPh	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A2705	a7	≡CPh	Ph	H,H
A2706	a7	≡CPh	Ph	H,C6H4-4-F
A2707	a7	≡CPh	C6H4-4-CF3	H,H
A2708	a7	≡CPh	C6H4-4-CF3	Me,Me
A2709	a7	≡CPh	C6H4-4-CF3	Et,Et
A2710	a7	≡CPh	C6H4-4-CF3	H.Et
A2711	a7	≡CPh	C6H4-4-CF3	H,Ph
A2712	a7	≡CPh	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2713	a7	≡CPh	C6H4-3-CF3	H,H
A2714	a7	≡CPh	C6H4-3-CF3	H,C6H4-4-F
A2715	a7	≡CPh	C6H4-4-OH	H,H
A2716	a7	≡CPh	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A2717	a7	≡CPh	CH2Ph	H,H
A2718	a7	≡CPh	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A2719	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A2720	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A2721	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A2722	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A2723	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A2724	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2725	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-OCF3	H,H
A2726	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A2727	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A2728	a7	≡CPh	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A2729	a7	≡CPh	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A2730	a7	≡CPh	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A2731	a7	≡CPh	(CH2)2Ph	H,H
A2732	a7	≡CPh	(CH2)2Ph	H,C6H4-4-F
A2733	a7	≡CPh	CH2-piperazino-Ph	H,H
A2734	a7	≡CPh	CH2-piperazino-Ph	Me,Me
A2735	a7	≡CPh	CH2-piperazino-Ph	Et,Et
A2736	a7	≡CPh	CH2-piperazino-Ph	H.Et
A2737	a7	≡CPh	CH2-piperazino-Ph	H,Ph
A2738	a7	≡CPh	CH2-piperazino-Ph	H,C6H4-4-F

【0092】

【表28】

A2739	a7	≡CPh	CH2-piperidino	H,H
A2740	a7	≡CPh	CH2-piperidino	H,C6H4-4-F
A2741	a7	≡CPh	SPh	H,H
A2742	a7	≡CPh	SPh	H,C6H4-4-F
A2743	a7	≡CPh	OCH2Ph	H,H
A2744	a7	≡CPh	OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2745	a7	≡CPh	Ac	H,H
A2746	a7	≡CPh	Ac	H,C6H4-4-F
A2747	a7	≡CPh	CONH2	H,H
A2748	a7	≡CPh	CONH2	H,C6H4-4-F
A2749	a7	≡CPh	CSNH2	H,H
A2750	a7	≡CPh	CSNH2	H,C6H4-4-F
A2751	a7	≡CPh	OCONH2	H,H
A2752	a7	≡CPh	OCONH2	H,C6H4-4-F
A2753	a7	≡CPh	OCSNH2	H,H
A2754	a7	≡CPh	OCSNH2	H,C6H4-4-F
A2755	a7	≡CPh	OSO2Me	H,H
A2756	a7	≡CPh	OSO2Me	H,C6H4-4-F
A2757	a7	≡CPh	OSO2Ph	H,H
A2758	a7	≡CPh	OSO2Ph	H,C6H4-4-F
A2759	a7	≡CPh	I	H,H
A2760	a7	≡CPh	I	H,C6H4-4-F
A2762	a7	F	H	Me,Me
A2763	a7	Et	H	Et,Et
A2764	a7	iBu	H	H.Et
A2765	a7	CH=CHMe	H	H,Ph
A2766	a7	OH	H	H,C6H4-4-F
A2767	a7	OEt	Me	H,H
A2768	a7	COPh	Me	Me,Me
A2769	a7	4-pyridyl	Me	Et,Et
A2770	a7	morpholino	Me	H.Et
A2771	a7	NHiPr	Me	H,Ph
A2773	a7	F	CH2OMe	H,H
A2774	a7	Et	CH2OMe	Me,Me
A2775	a7	iBu	CH2OMe	Et,Et
A2776	a7	CH=CHMe	CH2OMe	H.Et
A2777	a7	OH	CH2OMe	H,Ph
A2778	a7	OEt	CH2OMe	H,C6H4-4-F
A2779	a7	COPh	CF3	H,H
A2780	a7	4-pyridyl	CF3	Me,Me
A2781	a7	morpholino	CF3	Et,Et
A2782	a7	NHiPr	CF3	H.Et
A2784	a7	F	CF3	H,C6H4-4-F
A2785	a7	Et	CH2OH	H,H

【0093】

【表29】

A2786	a7	iBu	CH2OH	H,C6H4-4-F
A2787	a7	CH=CHMe	CH2NHBu	H,H
A2788	a7	OH	CH2NHBu	H,C6H4-4-F
A2789	a7	OEt	CH2C≡CH	H,H
A2790	a7	COPh	CH2C≡CH	H,C6H4-4-F
A2791	a7	4-pyridyl	OMe	H,H
A2792	a7	morpholino	OMe	H,C6H4-4-F
A2793	a7	NHiPr	NH2	H,H
A2795	a7	F	NHMe	H,H
A2796	a7	Et	NHMe	H,C6H4-4-F
A2797	a7	iBu	CH2OPh	H,H
A2798	a7	CH=CHMe	CH2OPh	H,C6H4-4-F
A2799	a7	OH	CH2OCH2Ph	H,H
A2800	a7	OEt	CH2OCH2Ph	H,C6H4-4-F
A2801	a7	COPh	CH2-morpholino	H,H
A2802	a7	4-pyridyl	CH2-morpholino	H,C6H4-4-F
A2803	a7	morpholino	CH=CH-pyridyl	H,H
A2804	a7	NHiPr	CH=CH-pyridyl	H,C6H4-4-F
A2806	a7	F	C≡CPh	H,C6H4-4-F
A2807	a7	Et	Ph	H,H
A2808	a7	iBu	Ph	H,C6H4-4-F
A2809	a7	CH=CHMe	C6H4-4-CF3	H,H
A2810	a7	OH	C6H4-4-CF3	Me,Me
A2811	a7	OEt	C6H4-4-CF3	Et,Et
A2812	a7	COPh	C6H4-4-CF3	H.Et
A2813	a7	4-pyridyl	C6H4-4-CF3	H,Ph
A2814	a7	morpholino	C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2815	a7	NHiPr	C6H4-3-CF3	H,H
A2817	a7	F	C6H4-4-OH	H,H
A2818	a7	Et	C6H4-4-OH	H,C6H4-4-F
A2819	a7	iBu	CH2Ph	H,H
A2820	a7	CH=CHMe	CH2Ph	H,C6H4-4-F
A2821	a7	OH	CH2C6H4-4-CF3	H,H
A2822	a7	OEt	CH2C6H4-4-CF3	Me,Me
A2823	a7	COPh	CH2C6H4-4-CF3	Et,Et
A2824	a7	4-pyridyl	CH2C6H4-4-CF3	H.Et
A2825	a7	morpholino	CH2C6H4-4-CF3	H,Ph
A2826	a7	NHiPr	CH2C6H4-4-CF3	H,C6H4-4-F
A2828	a7	F	CH2C6H4-4-OCF3	H,C6H4-4-F
A2829	a7	Et	CH2C6H4-4-Ph	H,H
A2830	a7	iBu	CH2C6H4-4-Ph	H,C6H4-4-F
A2831	a7	CH=CHMe	CH2C6H4-2-Cl	H,H
A2832	a7	OH	CH2C6H4-2-Cl	H,C6H4-4-F
A2833	a7	OEt	(CH2)2Ph	H,H

【0094】

【表30】

A2834	a7	COPh	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2835	a7	4-pyridyl	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	H,H
A2836	a7	morpholino	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	Me,Me
A2837	a7	NHiPr	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	Et,Et
A2839	a7	F	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	H,Ph
A2840	a7	Et	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2841	a7	iBu	CH <sub>2</sub> -piperidino	H,H
A2842	a7	CH=CHMe	CH <sub>2</sub> -piperidino	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2843	a7	OH	SPh	H,H
A2844	a7	OEt	SPh	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2845	a7	COPh	OCH <sub>2</sub> Ph	H,H
A2846	a7	4-pyridyl	OCH <sub>2</sub> Ph	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2847	a7	morpholino	Ac	H,H
A2848	a7	NHiPr	Ac	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2850	a7	F	CONH <sub>2</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2851	a7	Et	CSNH <sub>2</sub>	H,H
A2852	a7	iBu	CSNH <sub>2</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2853	a7	CH=CHMe	OCONH <sub>2</sub>	H,H
A2854	a7	OH	OCONH <sub>2</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2855	a7	OEt	OCSNH <sub>2</sub>	H,H
A2856	a7	COPh	OCSNH <sub>2</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2857	a7	4-pyridyl	OSO <sub>2</sub> Me	H,H
A2858	a7	morpholino	OSO <sub>2</sub> Me	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A2859	a7	NHiPr	OSO <sub>2</sub> Ph	H,H
A2861	a7	F	I	H,H
A2862	a7	Et	I	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A3385	a7	CH <sub>2</sub> OMe	Me	H,H
A3386	a7	CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me,Me
A3387	a7	CH <sub>2</sub> OMe	Me	Et,Et
A3388	a7	CH <sub>2</sub> OMe	Me	H.Et
A3389	a7	CH <sub>2</sub> OMe	Me	H,Ph
A3390	a7	CH <sub>2</sub> OMe	Me	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A3397	a7	CH <sub>2</sub> OH	Me	H,H
A3552	a7	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	CF <sub>3</sub>	H.Et
A3553	a7	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	CF <sub>3</sub>	H,Ph
A3554	a7	CH <sub>2</sub> -piperazino-Ph	CF <sub>3</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A3555	a7	CH <sub>2</sub> -piperidino	CF <sub>3</sub>	H,H
A3556	a7	CH <sub>2</sub> -piperidino	CF <sub>3</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A3557	a7	SPh	CF <sub>3</sub>	H,H
A3558	a7	SPh	CF <sub>3</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A3559	a7	OCH <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	H,H
A3560	a7	OCH <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F
A3561	a7	Ac	CF <sub>3</sub>	H,H
A3562	a7	Ac	CF <sub>3</sub>	H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F

【0095】

【表31】

A3563	a7	CONH2	CF3	H,H
A3564	a7	CONH2	CF3	H,C6H4-4-F
A3565	a7	CSNH2	CF3	H,H
A3566	a7	CSNH2	CF3	H,C6H4-4-F
A3567	a7	OCONH2	CF3	H,H
A3568	a7	OCONH2	CF3	H,C6H4-4-F
A3569	a7	OCSNH2	CF3	H,H
A3570	a7	OCSNH2	CF3	H,C6H4-4-F
A3571	a7	OSO2Me	CF3	H,H
A3572	a7	OSO2Me	CF3	H,C6H4-4-F
A3573	a7	OSO2Ph	CF3	H,H
A3574	a7	OSO2Ph	CF3	H,C6H4-4-F
A3575	a7	I	CF3	H,H
A3576	a7	I	CF3	H,C6H4-4-F
A3627	a7	C6H4-4-CF3	CH=CHPh	Et,Et
A3628	a7	C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H.Et
A3629	a7	C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H,Ph
A3630	a7	C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3631	a7	C6H4-3-CF3	CH=CHPh	H,H
A3632	a7	C6H4-3-CF3	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3633	a7	C6H4-4-OH	CH=CHPh	H,H
A3634	a7	C6H4-4-OH	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3635	a7	CH2Ph	CH=CHPh	H,H
A3636	a7	CH2Ph	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3637	a7	CH2C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H,H
A3638	a7	CH2C6H4-4-CF3	CH=CHPh	Me,Me
A3639	a7	CH2C6H4-4-CF3	CH=CHPh	Et,Et
A3640	a7	CH2C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H.Et
A3641	a7	CH2C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H,Ph
A3642	a7	CH2C6H4-4-CF3	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3643	a7	CH2C6H4-4-OCF3	CH=CHPh	H,H
A3644	a7	CH2C6H4-4-OCF3	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3645	a7	CH2C6H4-4-Ph	CH=CHPh	H,H
A3646	a7	CH2C6H4-4-Ph	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3647	a7	CH2C6H4-2-Cl	CH=CHPh	H,H
A3648	a7	CH2C6H4-2-Cl	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3649	a7	(CH2)2Ph	CH=CHPh	H,H
A3650	a7	(CH2)2Ph	CH=CHPh	H,C6H4-4-F
A3651	a7	CH2-piperazino-Ph	CH=CHPh	H,H
A3652	a7	CH2-piperazino-Ph	CH=CHPh	Me,Me
A3704	a7	CH2OH	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3705	a7	CH2NHBu	≡CPh	H,H
A3706	a7	CH2NHBu	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3707	a7	CH2C≡CH	≡CPh	H,H
A3708	a7	CH2C≡CH	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3709	a7	OMe	≡CPh	H,H

【表32】

A3710	a7	OMe	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3711	a7	NH2	≡CPh	H,H
A3712	a7	NH2	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3713	a7	NHMe	≡CPh	H,H
A3714	a7	NHMe	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3715	a7	CH2OPh	≡CPh	H,H
A3716	a7	CH2OPh	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3717	a7	CH2OCH2Ph	≡CPh	H,H
A3718	a7	CH2OCH2Ph	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3719	a7	CH2-morpholino	≡CPh	H,H
A3720	a7	CH2-morpholino	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3721	a7	CH=CH-pyridyl	≡CPh	H,H
A3722	a7	CH=CH-pyridyl	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3723	a7	C≡CPh	≡CPh	H,H
A3724	a7	C≡CPh	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3725	a7	Ph	≡CPh	H,H
A3726	a7	Ph	≡CPh	H,C6H4-4-F
A3727	a7	C6H4-4-CF3	≡CPh	H,H
A3728	a7	C6H4-4-CF3	≡CPh	Me,Me
A3806	a7	CH2OH	iBu	H,C6H4-4-F
A3807	a7	CH2NHBu	CH=CHMe	H,H
A3808	a7	CH2NHBu	OH	H,C6H4-4-F
A3809	a7	CH2C≡CH	OEt	H,H
A3810	a7	CH2C≡CH	COPh	H,C6H4-4-F
A3811	a7	OMe	4-pyridyl	H,H
A3812	a7	OMe	morpholino	H,C6H4-4-F
A3813	a7	NH2	NHiPr	H,H
A3814	a7	NH2	H	H,C6H4-4-F
A3815	a7	NHMe	F	H,H
A3816	a7	NHMe	Et	H,C6H4-4-F
A3817	a7	CH2OPh	iBu	H,H
A3818	a7	CH2OPh	CH=CHMe	H,C6H4-4-F
A3819	a7	CH2OCH2Ph	OH	H,H
A3820	a7	CH2OCH2Ph	OEt	H,C6H4-4-F
A3821	a7	CH2-morpholino	COPh	H,H
A3822	a7	CH2-morpholino	4-pyridyl	H,C6H4-4-F
A3823	a7	CH=CH-pyridyl	morpholino	H,H
A3824	a7	CH=CH-pyridyl	NHiPr	H,C6H4-4-F
A3825	a7	C≡CPh	H	H,H
A3826	a7	C≡CPh	F	H,C6H4-4-F
A3827	a7	Ph	Et	H,H
A3828	a7	Ph	iBu	H,C6H4-4-F
A3829	a7	C6H4-4-CF3	CH=CHMe	H,H
A3830	a7	C6H4-4-CF3	OH	Me,Me

【0097】

出証特2004-3122706

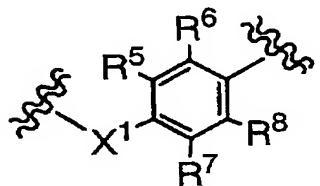
【表33】

A部分No.	タイプ	R20	n	R2	R3,R4
A3883	a1	4-Cl	0	Me	H,4-pyridyl
A3884	a1	4-Cl	0	CH2OMe	H,CH2CH=CH2
A3885	a1	4-Cl	0	CH2-morpholino	H,C≡CPh
A3886	a1	4-CF3	0	CH2C6H4-4-CF3	H,CH=CH2
A3887	a1	4-CF3	0	OMe	H,C6H4-4-Ph
A3888	a1	4-CF3	0	CF3	H,CH2C≡CH
A3889	a1	4-CF3	0	Me	H,CH=CHPh
A3890	a1	4-CF3	0	CH2OMe	H,3-furyl

【0098】

2) 式：

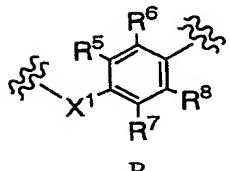
【化13】



で示される部分（B部分）が下記のいずれかである化合物、

【0099】

【表34】



B部分 No.	X1	R5,R6,R7,R8
B1	S	H,H,H,H
B2	S	H,Me,H,H
B3	S	H,nPr,H,H
B4	S	H,OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ,H,H
B5	S	H,OH, H,H
B6	S	H,OMe,H,H
B7	S	H,SMe,H,H
B8	S	Me,H,H,H
B9	S	OMe,H,H,H
B10	S	H, SPh,H,H
B11	S	Me,Me,Me,Me
B12	S	H,Me,H,Me
B13	S	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ,H,H,H
B14	S	Cl,Cl,H,H
B15	S	Cl,H,H,H
B16	S	H,Cl,H,H
B17	S	H,F,H,H
B18	S	F,F,H,H
B19	S	F,H,H,H
B20	S	H,CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ,H,H
B21	O	H,H,H,H
B22	O	H,Me,H,H
B23	O	H,nPr,H,H
B24	O	H,OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ,H,H
B25	O	H,OH, H,H
B26	O	H,OMe,H,H
B27	O	H,SMe,H,H
B28	O	Me,H,H,H
B29	O	OMe,H,H,H
B30	O	Me,Me,H,H
B31	O	Me,Me,Me,Me
B32	O	H,OPh,H,H
B33	O	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ,H,H,H
B34	O	Cl,Cl,H,H
B35	O	Cl,H,H,H
B36	O	H,Cl,H,H
B37	O	H,F,H,H
B38	O	F,F,H,H
B39	O	F,H,H,H
B40	O	H,CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ,H,H
B41	CH <sub>2</sub> CO	H,H,H,H

【0100】

出証特2004-3122706

【表35】

B42	CH2CO	H,Me,H,H
B43	CH2CO	H,nPr,H,H
B44	CH2CO	H,OCH2CF3,H,H
B45	CH2CO	H,OH, H,H
B46	CH2CO	H,OMe,H,H
B47	CH2CO	H,SMe,H,H
B48	CH2CO	Cl,H,H,H
B49	CH2CO	OMe,H,H,H
B50	CH2CO	Me,Me,H,H
B51	CH2CO	Me,CH=CH2,Me,Me
B52	CH2CO	H,Me,H,NHMe
B53	CH2CO	OCH2CF3,H,H,H
B54	CH2CO	Cl,Cl,H,H
B55	CH2CO	Cl,H,H,H
B56	CH2CO	H,F,H,H
B57	CH2CO	H,CH2CH=CH2,H,H
B58	NH	H,H,H,H
B59	NH	H,Me,H,H
B60	NH	H,nPr,H,H
B61	NH	H,OCH2CF3,H,H
B62	NH	H,OH, H,H
B63	NH	H,OMe,H,H
B64	NH	H,SMe,H,H
B65	NH	Me,H,H,H
B66	NH	OMe,H,H,H
B67	NH	Me,CH≡CH,H,H
B68	NH	Me,Me,Me,Me
B69	NH	H,Ac,H,H
B70	NH	OCH2CF3,H,H,H
B71	NH	Cl,Cl,H,H
B72	NH	Cl,H,H,H
B73	NH	H,F,H,H
B74	NH	H,CH2CH=CH2,H,H
B75	NMe	H,H,H,H
B76	NMe	H,Me,H,H
B77	NMe	H,nPr,H,H
B78	NMe	H,OCH2CF3,H,H,H
B79	NMe	H,OH, H,H
B80	NMe	H,OMe,H,H
B81	NMe	H,SMe,H,H
B82	NMe	Me,H,H,H
B83	NMe	H,Ph,H,H
B84	NMe	Me,Me,H,H
B85	NMe	Me,Me,Me,Me
B86	NMe	H,Me,H,Me
B87	NMe	OCH2CF3,H,H,H
B88	NMe	Cl,Cl,H,H
B89	NMe	Cl,H,H,H

【0101】

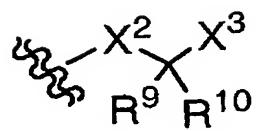
【表36】

B90	NMe	H,F,H,H
B91	NMe	H,CH2CH=CH2,H,H
B92	NEt	H,H,H,H
B93	NMe	H,Me,H,H
B94	NCH2Ph	H,nPr,H,H
B95	NAc	H,OCH2CF3,H,H
B96	NCOEt	H,OMe,H,H
B97	NCOPh	Me,H,H,H
B98	NSO2Me	H,Ph,H,H
B99	NSO2Et	Me,Me,H,H
B100	NSO2Ph	Me,Me,Me,Me
B101	NSO2C6H4-p-Me	OCH2CF3,H,H,H
B102	CH2O	H,H,H,H
B103	CH2O	H,Me,H,H
B104	CH2O	H,nPr,H,H
B105	CH2O	H,OCH2CF3,H,H
B106	CH2O	H,OH, H,H
B107	CH2O	H,OMe,H,H
B108	CH2O	H,Cl,H,H
B109	CH2O	Me,H,H,H
B110	CH2O	H,Ph,H,H
B111	CH2O	Me,Me,H,H
B112	CH2O	Me,Me,Me,Me
B113	CH2O	H,Me,H,Me
B114	CHEtO	OCH2CF3,H,H,H
B115	OCH2	H,H,H,H
B116	OCH2	H,Me,H,H
B117	OCH2	H,nPr,H,H
B118	OCH2	H,OCH2CF3,H,H
B119	OCH2	H,OH, H,H
B120	OCH2	H,OMe,H,H
B121	OCH2	H,SMe,H,H
B122	OCH2	Me,H,H,H
B123	OCH2	H,Ph,H,H
B124	OCH2	H,F,H,H
B125	OCH2	Me,Me,Me,Me
B126	OCH2	H,Me,H,Me
B127	OCHMe	OCH2CF3,H,H,H

【0102】

3) 式：

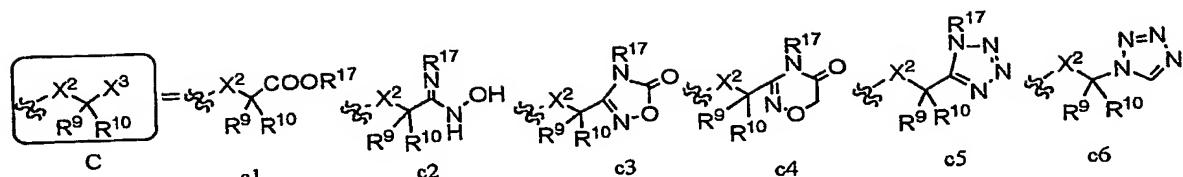
【化14】



で示される部分（C部分）が下記のいずれかである化合物。

【0103】

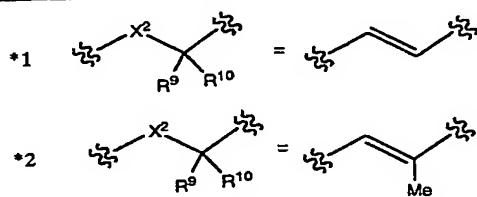
【表 37】



C部分No.	タイプ	X2	R9,R10	R17
C1	c1	O	H,H	H
C2	c1	O	H,H	Me
C3	c1	O	Me,H	H
C4	c1	O	Me,H	Me
C5	c1	O	Et,H	H
C6	c1	O	CH2OMe,H	Me
C7	c1	O	nPr,H	H
C8	c1	O	nPr,H	Me
C9	c1	O	Me,Me	H
C10	c1	O	Ph,Me	Me
C11	c1	S	H,H	Me
C12	c1	S	H,H	Me
C13	c1	S	CH2Ph,H	H
C14	c1	S	Me,H	Me
C15	c1	S	Et,H	
C16	c1	S	Et,H	Et
C17	c1	S	nPr,H	H
C18	c1	S	nPr,H	iPr
C19	c1	S	Me,Me	H
C20	c1	S	Me,Me	Me
C21	c1	NH	H,H	H
C22	c1	NH	H,H	Me
C23	c1	NH	Me,H	H
C24	c1	NH	Me,H	Me
C25	c1	NH	Et,H	
C26	c1	NH	Et,H	Me
C27	c1	NH	nPr,H	H
C28	c1	NH	nPr,H	Me
C29	c1	NH	Me,Me	H
C30	c1	NEt	H,H	tBu
C31	c1	NMe	H,H	Me
C32	c1	NCH2Ph	Me,H	H
C33	c1	NAc	Me,H	Me
C34	c1	NCOEt	Et,H	H
C35	c1	NCOPh	Et,H	Me
C36	c1	NSO2Me	nPr,H	H
C37	c1	NSO2Et	nPr,H	Me
C38	c1	NSO2Ph	Me,Me	H
C39	c1	NSO2C6H4-p-Me	Me,Me	Me
C40	c1	*1	*1	H
C41	c1	*1	*1	Me
C42	c1	O	H,H	H
C43	c2	单結合	H,H	H
C44	c2	S	H,H	H
C45	c2	CH2	H,H	H
C46	c2	NH	H,H	H
C47	c2	*1	*1	H
C48	c2	O	H,H	H
C49	c3	O	H,H	Me
C50	c3	O	Me,H	H
C51	c3	O	Me,H	Me
C52	c3	O	Et,H	H
C53	c3	O		

【表38】

C54	c3	O	OEt,H	Me
C55	c3	O	nPr,H	H
C56	c3	O	nPr,H	Me
C57	c3	O	Me,Me	H
C58	c3	O	Me,Me	Me
C59	c3	単結合	H,H	H
C60	c3	単結合	OMe,H	H
C61	c3	単結合	Et,H	H
C62	c3	単結合	nPr,H	H
C63	c3	単結合	Me,Me	H
C64	c3	S	H,H	H
C65	c3	S	Ph,Me	H
C66	c3	S	Et,H	H
C67	c3	S	nPr,H	H
C68	c3	S	Me,Me	H
C69	c3	CH2	H,H	H
C70	c3	CH2	Me,H	H
C71	c3	CH2	OEt,H	H
C72	c3	CH2	nPr,H	H
C73	c3	CH2	Me,Me	H
C74	c3	NH	H,H	H
C75	c3	NMe	OMe,H	H
C76	c3	NH	Et,H	H
C77	c3	NH	nPr,H	H
C78	c3	NMe	Me,Me	H
C79	c3	*1	*1	
C80	c3	*2	*2	Me
C81	c4	O	H,H	H
C82	c4	単結合	H,H	H
C83	c4	S	H,H	H
C84	c4	CH2	H,H	H
C85	c4	NH	H,H	H
C86	c4	*1	*1	H
C87	c5	O	H,H	H
C88	c5	単結合	H,H	H
C89	c5	S	H,H	H
C90	c5	CH2	H,H	H
C91	c5	NH	H,H	H
C92	c5	*1	*1	H
C93	c6	O	H,H	H
C94	c6	単結合	H,H	H
C95	c6	S	H,H	H
C96	c6	CH2	H,H	H
C97	c6	NH	H,H	H
C98	c6	*2	*2	H
C99	c1	CH2	H,H	H
C100	c1	CH2	H,Me	Me
C101	c1	CH2	H,H	H
C102	c1	CH2	H,Me	Me



## 【0105】

具体的には、化合物(I)のA部分、B部分およびC部分の組み合わせが下記の通りである化合物が好ましい。

## 【0106】

【表39】

No.	A	B	C		43	A321	B4	C1		158	A2466	B78	C11
1	A7	B1	C1		44	A326	B4	C3		159	A2467	B78	C21
2	A12	B1	C3		45	A331	B4	C7		160	A2472	B78	C32
3	A13	B1	C7		46	A336	B4	C11		161	A2473	B78	C41
4	A18	B1	C11		47	A351	B4	C21		162	A2478	B78	C43
5	A21	B1	C21		48	A356	B4	C32		163	A2503	B78	C49
6	A26	B1	C32		49	A399	B4	C41		164	A2508	B78	C81
7	A27	B1	C41		50	A404	B4	C43		165	A2515	B78	C87
8	A32	B1	C43		51	A405	B4	C49		166	A2520	B78	C93
9	A37	B1	C49		52	A410	B4	C81		167	A2529	B78	C99
10	A42	B1	C81		53	A413	B4	C87		168	A2534	B78	C102
11	A57	B1	C87		54	A418	B4	C93		169	A2563	B92	C1
12	A62	B1	C93		55	A419	B4	C99		170	A2568	B92	C3
13	A105	B1	C99		56	A424	B4	C102		171	A2569	B92	C7
14	A110	B1	C102		57	A429	B21	C1		172	A2574	B92	C11
15	A111	B2	C1		58	A434	B21	C3		173	A2575	B92	C21
16	A116	B2	C3		59	A449	B21	C7		174	A2580	B92	C32
17	A119	B2	C7		60	A454	B21	C11		175	A2605	B92	C41
18	A124	B2	C11		61	A497	B21	C21		176	A2610	B92	C43
19	A125	B2	C21		62	A502	B21	C32		177	A2617	B92	C49
20	A130	B2	C32		63	A503	B21	C41		178	A2622	B92	C81
21	A135	B2	C41		64	A508	B21	C43		179	A2631	B92	C87
22	A140	B2	C43		65	A511	B21	C49		180	A2636	B92	C93
23	A155	B2	C49		66	A516	B21	C81		181	A2665	B92	C99
24	A160	B2	C81		67	A517	B21	C87		182	A2670	B92	C102
25	A203	B2	C87		68	A522	B21	C93		183	A2671	B93	C1
26	A208	B2	C93		69	A527	B21	C99		184	A2676	B93	C3
27	A209	B2	C99		70	A532	B21	C102		185	A2677	B93	C7
28	A214	B2	C102		71	A547	B22	C1		186	A2682	B93	C11
29	A217	B3	C1		72	A552	B22	C3		187	A2707	B93	C21
30	A222	B3	C3		145	A2359	B59	C21		188	A2712	B93	C32
31	A223	B3	C7		146	A2364	B59	C32		189	A2719	B93	C41
32	A228	B3	C11		147	A2365	B59	C41		190	A2724	B93	C43
33	A233	B3	C21		148	A2370	B59	C43		191	A2733	B93	C49
34	A238	B3	C32		149	A2371	B59	C49		192	A2738	B93	C81
35	A253	B3	C41		150	A2376	B59	C81					
36	A258	B3	C43		151	A2401	B59	C87					
37	A301	B3	C49		152	A2406	B59	C93					
38	A306	B3	C81		153	A2413	B59	C99					
39	A307	B3	C87		154	A2418	B59	C102					
40	A312	B3	C93		155	A2427	B78	C1					
41	A315	B3	C99		156	A2432	B78	C3					
42	A320	B3	C102		157	A2461	B78	C7					

【0107】

【表 40】

No.	A	B	C		285	A27	B46	C11		331	A105	B92	C43
241	A7	B2	C3		286	A27	B47	C21		332	A105	B93	C49
242	A7	B3	C7		287	A27	B48	C32		333	A105	B94	C81
243	A7	B4	C11		288	A27	B49	C41		334	A105	B95	C87
244	A7	B5	C21		289	A27	B50	C43		335	A105	B96	C93
245	A7	B6	C32		290	A27	B51	C49		336	A105	B97	C99
246	A7	B7	C41		291	A27	B52	C81		337	A105	B98	C102
247	A7	B8	C43		292	A27	B53	C87		338	A111	B99	C1
248	A7	B9	C49		293	A27	B54	C93		339	A111	B100	C3
249	A7	B10	C81		294	A27	B55	C99		340	A111	B101	C7
250	A7	B11	C87		295	A27	B56	C102		341	A111	B102	C11
251	A7	B12	C93		296	A37	B57	C1		342	A111	B103	C21
252	A7	B13	C99		297	A37	B58	C3		343	A111	B104	C32
253	A7	B14	C102		298	A37	B59	C7		344	A111	B105	C41
254	A13	B15	C1		299	A37	B60	C11		345	A111	B106	C43
255	A13	B16	C3		300	A37	B61	C21		346	A111	B107	C49
256	A13	B17	C7		301	A37	B62	C32		347	A111	B108	C81
257	A13	B18	C11		302	A37	B63	C41		348	A111	B109	C87
258	A13	B19	C21		303	A37	B64	C43		349	A111	B110	C93
259	A13	B20	C32		304	A37	B65	C49		350	A111	B111	C99
260	A13	B21	C41		305	A37	B66	C81		351	A111	B112	C102
261	A13	B22	C43		306	A37	B67	C87		352	A119	B113	C1
262	A13	B23	C49		307	A37	B68	C93		353	A119	B114	C3
263	A13	B24	C81		308	A37	B69	C99		354	A119	B115	C7
264	A13	B25	C87		309	A37	B70	C102		355	A119	B116	C11
265	A13	B26	C93		310	A57	B71	C1		356	A119	B117	C21
266	A13	B27	C99		311	A57	B72	C3		357	A119	B118	C32
267	A13	B28	C102		312	A57	B73	C7		358	A119	B119	C41
268	A21	B29	C1		313	A57	B74	C11		359	A119	B120	C43
269	A21	B30	C3		314	A57	B75	C21		360	A119	B121	C49
270	A21	B31	C7		315	A57	B76	C32		361	A119	B122	C81
271	A21	B32	C11		316	A57	B77	C41		362	A119	B123	C87
272	A21	B33	C21		317	A57	B78	C43		363	A119	B124	C93
273	A21	B34	C32		318	A57	B79	C49		364	A119	B125	C99
274	A21	B35	C41		319	A57	B80	C81		365	A119	B126	C102
275	A21	B36	C43		320	A57	B81	C87		366	A223	B127	C1
276	A21	B37	C49		321	A57	B82	C93		367	A223	B1	C3
277	A21	B38	C81		322	A57	B83	C99		368	A223	B2	C7
278	A21	B39	C87		323	A57	B84	C102		369	A223	B3	C11
279	A21	B40	C93		324	A105	B85	C1		370	A223	B4	C21
280	A21	B41	C99		325	A105	B86	C3		371	A223	B5	C32
281	A21	B42	C102		326	A105	B87	C7		372	A223	B6	C41
282	A27	B43	C1		327	A105	B88	C11		373	A223	B7	C43
283	A27	B44	C3		328	A105	B89	C21		374	A223	B8	C49
284	A27	B45	C7		329	A105	B90	C32		375	A223	B9	C81
					330	A105	B91	C41		376	A223	B10	C87

【0108】

【表41】

377	A223	B11	C93	423	A307	B57	C3	469	A429	B103	C32
378	A223	B12	C99	424	A307	B58	C7	470	A429	B104	C41
379	A223	B13	C102	425	A307	B59	C11	471	A429	B105	C43
380	A233	B14	C1	426	A307	B60	C21	472	A429	B106	C49
381	A233	B15	C3	427	A307	B61	C32	473	A429	B107	C81
382	A233	B16	C7	428	A307	B62	C41	474	A429	B108	C87
383	A233	B17	C11	429	A307	B63	C43	475	A429	B109	C93
384	A233	B18	C21	430	A307	B64	C49	476	A429	B110	C99
385	A233	B19	C32	431	A307	B65	C81	477	A429	B111	C102
386	A233	B20	C41	432	A307	B66	C87	478	A449	B112	C1
387	A233	B21	C43	433	A307	B67	C93	479	A449	B113	C3
388	A233	B22	C49	434	A307	B68	C99	480	A449	B114	C7
389	A233	B23	C81	435	A307	B69	C102	481	A449	B115	C11
390	A233	B24	C87	436	A315	B70	C1	482	A449	B116	C21
391	A233	B25	C93	437	A315	B71	C3	483	A449	B117	C32
392	A233	B26	C99	438	A315	B72	C7	484	A449	B118	C41
393	A233	B27	C102	439	A315	B73	C11	485	A449	B119	C43
394	A253	B28	C1	440	A315	B74	C21	486	A449	B120	C49
395	A253	B29	C3	441	A315	B75	C32	487	A449	B121	C81
396	A253	B30	C7	442	A315	B76	C41	488	A449	B122	C87
397	A253	B31	C11	443	A315	B77	C43	489	A449	B123	C93
398	A253	B32	C21	444	A315	B78	C49	490	A449	B124	C99
399	A253	B33	C32	445	A315	B79	C81	491	A449	B125	C102
400	A253	B34	C41	446	A315	B80	C87	492	A497	B126	C1
401	A253	B35	C43	447	A315	B81	C93	493	A497	B127	C3
402	A253	B36	C49	448	A315	B82	C99	494	A497	B1	C7
403	A253	B37	C81	449	A315	B83	C102	495	A497	B2	C11
404	A253	B38	C87	450	A419	B84	C1	496	A497	B3	C21
405	A253	B39	C93	451	A419	B85	C3	497	A497	B4	C32
406	A253	B40	C99	452	A419	B86	C7	498	A497	B5	C41
407	A253	B41	C102	453	A419	B87	C11	499	A497	B6	C43
408	A301	B42	C1	454	A419	B88	C21	500	A497	B7	C49
409	A301	B43	C3	455	A419	B89	C32	501	A497	B8	C81
410	A301	B44	C7	456	A419	B90	C41	502	A497	B9	C87
411	A301	B45	C11	457	A419	B91	C43	503	A497	B10	C93
412	A301	B46	C21	458	A419	B92	C49	504	A497	B11	C99
413	A301	B47	C32	459	A419	B93	C81	505	A497	B12	C102
414	A301	B48	C41	460	A419	B94	C87	506	A503	B13	C1
415	A301	B49	C43	461	A419	B95	C93	507	A503	B14	C3
416	A301	B50	C49	462	A419	B96	C99	508	A503	B15	C7
417	A301	B51	C81	463	A419	B97	C102	509	A503	B16	C11
418	A301	B52	C87	464	A429	B98	C1	510	A503	B17	C21
419	A301	B53	C93	465	A429	B99	C3	511	A503	B18	C32
420	A301	B54	C99	466	A429	B100	C7	512	A503	B19	C41
421	A301	B55	C102	467	A429	B101	C11	513	A503	B20	C43
422	A307	B56	C1	468	A429	B102	C21	514	A503	B21	C49

【0109】

【表 4 2】

515	A503	B22	C81		561	A2365	B68	C102		607	A2427	B114	C11
516	A503	B23	C87		562	A2371	B69	C1		608	A2427	B115	C21
517	A503	B24	C93		563	A2371	B70	C3		609	A2427	B116	C32
518	A503	B25	C99		564	A2371	B71	C7		610	A2427	B117	C41
519	A503	B26	C102		565	A2371	B72	C11		611	A2427	B118	C43
520	A511	B27	C1		566	A2371	B73	C21		612	A2427	B119	C49
521	A511	B28	C3		567	A2371	B74	C32		613	A2427	B120	C81
522	A511	B29	C7		568	A2371	B75	C41		614	A2427	B121	C87
523	A511	B30	C11		569	A2371	B76	C43		615	A2427	B122	C93
524	A511	B31	C21		570	A2371	B77	C49		616	A2427	B123	C99
525	A511	B32	C32		571	A2371	B78	C81		617	A2427	B124	C102
526	A511	B33	C41		572	A2371	B79	C87		618	A2461	B125	C1
527	A511	B34	C43		573	A2371	B80	C93		619	A2461	B126	C3
528	A511	B35	C49		574	A2371	B81	C99		620	A2461	B127	C7
529	A511	B36	C81		575	A2371	B82	C102		621	A2461	B1	C11
530	A511	B37	C87		576	A2401	B83	C1		622	A2461	B2	C21
531	A511	B38	C93		577	A2401	B84	C3		623	A2461	B3	C32
532	A511	B39	C99		578	A2401	B85	C7		624	A2461	B4	C41
533	A511	B40	C102		579	A2401	B86	C11		625	A2461	B5	C43
534	A2359	B41	C1		580	A2401	B87	C21		626	A2461	B6	C49
535	A2359	B42	C3		581	A2401	B88	C32		627	A2461	B7	C81
536	A2359	B43	C7		582	A2401	B89	C41		628	A2461	B8	C87
537	A2359	B44	C11		583	A2401	B90	C43		629	A2461	B9	C93
538	A2359	B45	C21		584	A2401	B91	C49		630	A2461	B10	C99
539	A2359	B46	C32		585	A2401	B92	C81		631	A2461	B11	C102
540	A2359	B47	C41		586	A2401	B93	C87		632	A2467	B12	C1
541	A2359	B48	C43		587	A2401	B94	C93		633	A2467	B13	C3
542	A2359	B49	C49		588	A2401	B95	C99		634	A2467	B14	C7
543	A2359	B50	C81		589	A2401	B96	C102		635	A2467	B15	C11
544	A2359	B51	C87		590	A2413	B97	C1		636	A2467	B16	C21
545	A2359	B52	C93		591	A2413	B98	C3		637	A2467	B17	C32
546	A2359	B53	C99		592	A2413	B99	C7		638	A2467	B18	C41
547	A2359	B54	C102		593	A2413	B100	C11		639	A2467	B19	C43
548	A2365	B55	C1		594	A2413	B101	C21		640	A2467	B20	C49
549	A2365	B56	C3		595	A2413	B102	C32		641	A2467	B21	C81
550	A2365	B57	C7		596	A2413	B103	C41		642	A2467	B22	C87
551	A2365	B58	C11		597	A2413	B104	C43		643	A2467	B23	C93
552	A2365	B59	C21		598	A2413	B105	C49		644	A2467	B24	C99
553	A2365	B60	C32		599	A2413	B106	C81		645	A2467	B25	C102
554	A2365	B61	C41		600	A2413	B107	C87		646	A2473	B26	C1
555	A2365	B62	C43		601	A2413	B108	C93		647	A2473	B27	C3
556	A2365	B63	C49		602	A2413	B109	C99		648	A2473	B28	C7
557	A2365	B64	C81		603	A2413	B110	C102		649	A2473	B29	C11
558	A2365	B65	C87		604	A2427	B111	C1		650	A2473	B30	C21
559	A2365	B66	C93		605	A2427	B112	C3		651	A2473	B31	C32
560	A2365	B67	C99		606	A2427	B113	C7		652	A2473	B32	C41

【0110】

【表 4 3】

653	A2473	B33	C43		684	A2617	B64	C87		715	A2665	B95	C102
654	A2473	B34	C49		685	A2617	B65	C93		716	A2671	B96	C1
655	A2473	B35	C81		686	A2617	B66	C99		717	A2671	B97	C3
656	A2473	B36	C87		687	A2617	B67	C102		718	A2671	B98	C7
657	A2473	B37	C93		688	A2631	B68	C1		719	A2671	B99	C11
658	A2473	B38	C99		689	A2631	B69	C3		720	A2671	B100	C21
659	A2473	B39	C102		690	A2631	B70	C7		721	A2671	B101	C32
660	A2605	B40	C1		691	A2631	B71	C11		722	A2671	B102	C41
661	A2605	B41	C3		692	A2631	B72	C21		723	A2671	B103	C43
662	A2605	B42	C7		693	A2631	B73	C32		724	A2671	B104	C49
663	A2605	B43	C11		694	A2631	B74	C41		725	A2671	B105	C81
664	A2605	B44	C21		695	A2631	B75	C43		726	A2671	B106	C87
665	A2605	B45	C32		696	A2631	B76	C49		727	A2671	B107	C93
666	A2605	B46	C41		697	A2631	B77	C81		728	A2671	B108	C99
667	A2605	B47	C43		698	A2631	B78	C87		729	A2671	B109	C102
668	A2605	B48	C49		699	A2631	B79	C93		730	A2677	B110	C1
669	A2605	B49	C81		700	A2631	B80	C99		731	A2677	B111	C3
670	A2605	B50	C87		701	A2631	B81	C102		732	A2677	B112	C7
671	A2605	B51	C93		702	A2665	B82	C1		733	A2677	B113	C11
672	A2605	B52	C99		703	A2665	B83	C3		734	A2677	B114	C21
673	A2605	B53	C102		704	A2665	B84	C7		735	A2677	B115	C32
674	A2617	B54	C1		705	A2665	B85	C11		736	A2677	B116	C41
675	A2617	B55	C3		706	A2665	B86	C21		737	A2677	B117	C43
676	A2617	B56	C7		707	A2665	B87	C32		738	A2677	B118	C49
677	A2617	B57	C11		708	A2665	B88	C41		739	A2677	B119	C81
678	A2617	B58	C21		709	A2665	B89	C43		740	A2677	B120	C87
679	A2617	B59	C32		710	A2665	B90	C49		741	A2677	B121	C93
680	A2617	B60	C41		711	A2665	B91	C81		742	A2677	B122	C99
681	A2617	B61	C43		712	A2665	B92	C87		743	A2677	B123	C102
682	A2617	B62	C49		713	A2665	B93	C93					
683	A2617	B63	C81		714	A2665	B94	C99					

【0 1 1 1】

【表44】

No.	A	B	C		784	A21	B58	C41		825	A57	B3	C83
744	A7	B2	C2		785	A21	B59	C43		826	A57	B4	C84
745	A7	B3	C3		786	A21	B78	C44		827	A57	B21	C85
746	A7	B4	C4		787	A21	B92	C45		828	A57	B22	C86
747	A7	B21	C5		788	A21	B93	C46		829	A57	B23	C87
748	A7	B22	C6		789	A21	B102	C47		830	A57	B24	C88
749	A7	B23	C7		790	A21	B115	C48		831	A57	B42	C89
750	A7	B24	C8		791	A27	B1	C49		832	A57	B58	C90
751	A7	B42	C9		792	A27	B2	C50		833	A57	B59	C91
752	A7	B58	C10		793	A27	B3	C51		834	A57	B78	C92
753	A7	B59	C11		794	A27	B4	C52		835	A57	B92	C93
754	A7	B78	C12		795	A27	B21	C53		836	A57	B93	C94
755	A7	B92	C13		796	A27	B22	C54		837	A57	B102	C95
756	A7	B93	C14		797	A27	B23	C55		838	A57	B115	C96
757	A7	B102	C15		798	A27	B24	C56		839	A105	B1	C97
758	A7	B115	C16		799	A27	B42	C57		840	A105	B2	C98
759	A13	B1	C17		800	A27	B58	C58		841	A105	B3	C99
760	A13	B2	C18		801	A27	B59	C59		842	A105	B4	C100
761	A13	B3	C19		802	A27	B78	C60		843	A105	B21	C101
762	A13	B4	C20		803	A27	B92	C61		844	A105	B22	C102
763	A13	B21	C21		804	A27	B93	C62		845	A105	B23	C1
764	A13	B22	C22		805	A27	B102	C63		846	A105	B24	C2
765	A13	B23	C23		806	A27	B115	C64		847	A105	B42	C3
766	A13	B24	C24		807	A37	B1	C65		848	A105	B58	C4
767	A13	B42	C25		808	A37	B2	C66		849	A105	B59	C5
768	A13	B58	C26		809	A37	B3	C67		850	A105	B78	C6
769	A13	B59	C27		810	A37	B4	C68		851	A105	B92	C7
770	A13	B78	C28		811	A37	B21	C69		852	A105	B93	C8
771	A13	B92	C29		812	A37	B22	C70		853	A105	B102	C9
772	A13	B93	C30		813	A37	B23	C71		854	A105	B115	C10
773	A13	B102	C31		814	A37	B24	C72		855	A111	B1	C11
774	A13	B115	C32		815	A37	B42	C73		856	A111	B2	C12
775	A21	B1	C33		816	A37	B58	C74		857	A111	B3	C13
776	A21	B2	C34		817	A37	B59	C75		858	A111	B4	C14
777	A21	B3	C35		818	A37	B78	C76		859	A111	B21	C15
778	A21	B4	C36		819	A37	B92	C77		860	A111	B22	C16
779	A21	B21	C37		820	A37	B93	C78		861	A111	B23	C17
780	A21	B22	C38		821	A37	B102	C79		862	A111	B24	C18
781	A21	B23	C39		822	A37	B115	C80		863	A111	B42	C19
782	A21	B24	C40		823	A57	B1	C81		864	A111	B58	C20
783	A21	B42	C41		824	A57	B2	C82		865	A111	B59	C21

【0112】

【表45】

866	A111	B78	C22		907	A233	B21	C63		948	A301	B93	C2
867	A111	B92	C23		908	A233	B22	C64		949	A301	B102	C3
868	A111	B93	C24		909	A233	B23	C65		950	A301	B115	C4
869	A111	B102	C25		910	A233	B24	C66		951	A307	B1	C5
870	A111	B115	C26		911	A233	B42	C67		952	A307	B2	C6
871	A119	B1	C27		912	A233	B58	C68		953	A307	B3	C7
872	A119	B2	C28		913	A233	B59	C69		954	A307	B4	C8
873	A119	B3	C29		914	A233	B78	C70		955	A307	B21	C9
874	A119	B4	C30		915	A233	B92	C71		956	A307	B22	C10
875	A119	B21	C31		916	A233	B93	C72		957	A307	B23	C11
876	A119	B22	C32		917	A233	B102	C73		958	A307	B24	C12
877	A119	B23	C33		918	A233	B115	C74		959	A307	B42	C13
878	A119	B24	C34		919	A253	B1	C75		960	A307	B58	C14
879	A119	B42	C35		920	A253	B2	C76		961	A307	B59	C15
880	A119	B58	C36		921	A253	B3	C77		962	A307	B78	C16
881	A119	B59	C37		922	A253	B4	C78		963	A307	B92	C17
882	A119	B78	C38		923	A253	B21	C79		964	A307	B93	C18
883	A119	B92	C39		924	A253	B22	C80		965	A307	B102	C19
884	A119	B93	C40		925	A253	B23	C81		966	A307	B115	C20
885	A119	B102	C41		926	A253	B24	C82		967	A315	B1	C21
886	A119	B115	C41		927	A253	B42	C83		968	A315	B2	C22
887	A223	B1	C43		928	A253	B58	C84		969	A315	B3	C23
888	A223	B2	C44		929	A253	B59	C85		970	A315	B4	C24
889	A223	B3	C45		930	A253	B78	C86		971	A315	B21	C25
890	A223	B4	C46		931	A253	B92	C87		972	A315	B22	C26
891	A223	B21	C47		932	A253	B93	C88		973	A315	B23	C27
892	A223	B22	C48		933	A253	B102	C89		974	A315	B24	C28
893	A223	B23	C49		934	A253	B115	C90		975	A315	B42	C29
894	A223	B24	C50		935	A301	B1	C91		976	A315	B58	C30
895	A223	B42	C51		936	A301	B2	C92		977	A315	B59	C31
896	A223	B58	C52		937	A301	B3	C93		978	A315	B78	C32
897	A223	B59	C53		938	A301	B4	C94		979	A315	B92	C33
898	A223	B78	C54		939	A301	B21	C95		980	A315	B93	C34
899	A223	B92	C55		940	A301	B22	C96		981	A315	B102	C35
900	A223	B93	C56		941	A301	B23	C97		982	A315	B115	C36
901	A223	B102	C57		942	A301	B24	C98		983	A419	B1	C37
902	A223	B115	C58		943	A301	B42	C99		984	A419	B2	C38
903	A233	B1	C59		944	A301	B58	C100		985	A419	B3	C39
904	A233	B2	C60		945	A301	B59	C101		986	A419	B4	C40
905	A233	B3	C61		946	A301	B78	C102		987	A419	B21	C41
906	A233	B4	C62		947	A301	B92	C1		988	A419	B22	C41

【0113】

【表 4 6】

989	A419	B23	C43		1030	A449	B115	C84		1071	A511	B42	C23
990	A419	B24	C44		1031	A497	B1	C85		1072	A511	B58	C24
991	A419	B42	C45		1032	A497	B2	C86		1073	A511	B59	C25
992	A419	B58	C46		1033	A497	B3	C87		1074	A511	B78	C26
993	A419	B59	C47		1034	A497	B4	C88		1075	A511	B92	C27
994	A419	B78	C48		1035	A497	B21	C89		1076	A511	B93	C28
995	A419	B92	C49		1036	A497	B22	C90		1077	A511	B102	C29
996	A419	B93	C50		1037	A497	B23	C91		1078	A511	B115	C30
997	A419	B102	C51		1038	A497	B24	C92		1079	A2359	B1	C31
998	A419	B115	C52		1039	A497	B42	C93		1080	A2359	B2	C32
999	A429	B1	C53		1040	A497	B58	C94		1081	A2359	B3	C33
1000	A429	B2	C54		1041	A497	B59	C95		1082	A2359	B4	C34
1001	A429	B3	C55		1042	A497	B78	C96		1083	A2359	B21	C35
1002	A429	B4	C56		1043	A497	B92	C97		1084	A2359	B22	C36
1003	A429	B21	C57		1044	A497	B93	C98		1085	A2359	B23	C37
1004	A429	B22	C58		1045	A497	B102	C99		1086	A2359	B24	C38
1005	A429	B23	C59		1046	A497	B115	C100		1087	A2359	B42	C39
1006	A429	B24	C60		1047	A503	B1	C101		1088	A2359	B58	C40
1007	A429	B42	C61		1048	A503	B2	C102		1089	A2359	B59	C41
1008	A429	B58	C62		1049	A503	B3	C1		1090	A2359	B78	C41
1009	A429	B59	C63		1050	A503	B4	C2		1091	A2359	B92	C43
1010	A429	B78	C64		1051	A503	B21	C3		1092	A2359	B93	C44
1011	A429	B92	C65		1052	A503	B22	C4		1093	A2359	B102	C45
1012	A429	B93	C66		1053	A503	B23	C5		1094	A2359	B115	C46
1013	A429	B102	C67		1054	A503	B24	C6		1095	A2365	B1	C47
1014	A429	B115	C68		1055	A503	B42	C7		1096	A2365	B2	C48
1015	A449	B1	C69		1056	A503	B58	C8		1097	A2365	B3	C49
1016	A449	B2	C70		1057	A503	B59	C9		1098	A2365	B4	C50
1017	A449	B3	C71		1058	A503	B78	C10		1099	A2365	B21	C51
1018	A449	B4	C72		1059	A503	B92	C11		1100	A2365	B22	C52
1019	A449	B21	C73		1060	A503	B93	C12		1101	A2365	B23	C53
1020	A449	B22	C74		1061	A503	B102	C13		1102	A2365	B24	C54
1021	A449	B23	C75		1062	A503	B115	C14		1103	A2365	B42	C55
1022	A449	B24	C76		1063	A511	B1	C15		1104	A2365	B58	C56
1023	A449	B42	C77		1064	A511	B2	C16		1105	A2365	B59	C57
1024	A449	B58	C78		1065	A511	B3	C17		1106	A2365	B78	C58
1025	A449	B59	C79		1066	A511	B4	C18		1107	A2365	B92	C59
1026	A449	B78	C80		1067	A511	B21	C19		1108	A2365	B93	C60
1027	A449	B92	C81		1068	A511	B22	C20		1109	A2365	B102	C61
1028	A449	B93	C82		1069	A511	B23	C21		1110	A2365	B115	C62
1029	A449	B102	C83		1070	A511	B24	C22		1111	A2371	B1	C63

【0114】

【表 47】

1112	A2371	B2	C64		1153	A2413	B59	C3		1194	A2467	B4	C44
1113	A2371	B3	C65		1154	A2413	B78	C4		1195	A2467	B21	C45
1114	A2371	B4	C66		1155	A2413	B92	C5		1196	A2467	B22	C46
1115	A2371	B21	C67		1156	A2413	B93	C6		1197	A2467	B23	C47
1116	A2371	B22	C68		1157	A2413	B102	C7		1198	A2467	B24	C48
1117	A2371	B23	C69		1158	A2413	B115	C8		1199	A2467	B42	C49
1118	A2371	B24	C70		1159	A2427	B1	C9		1200	A2467	B58	C50
1119	A2371	B42	C71		1160	A2427	B2	C10		1201	A2467	B59	C51
1120	A2371	B58	C72		1161	A2427	B3	C11		1202	A2467	B78	C52
1121	A2371	B59	C73		1162	A2427	B4	C12		1203	A2467	B92	C53
1122	A2371	B78	C74		1163	A2427	B21	C13		1204	A2467	B93	C54
1123	A2371	B92	C75		1164	A2427	B22	C14		1205	A2467	B102	C55
1124	A2371	B93	C76		1165	A2427	B23	C15		1206	A2467	B115	C56
1125	A2371	B102	C77		1166	A2427	B24	C16		1207	A2473	B1	C57
1126	A2371	B115	C78		1167	A2427	B42	C17		1208	A2473	B2	C58
1127	A2401	B1	C79		1168	A2427	B58	C18		1209	A2473	B3	C59
1128	A2401	B2	C80		1169	A2427	B59	C19		1210	A2473	B4	C60
1129	A2401	B3	C81		1170	A2427	B78	C20		1211	A2473	B21	C61
1130	A2401	B4	C82		1171	A2427	B92	C21		1212	A2473	B22	C62
1131	A2401	B21	C83		1172	A2427	B93	C22		1213	A2473	B23	C63
1132	A2401	B22	C84		1173	A2427	B102	C23		1214	A2473	B24	C64
1133	A2401	B23	C85		1174	A2427	B115	C24		1215	A2473	B42	C65
1134	A2401	B24	C86		1175	A2461	B1	C25		1216	A2473	B58	C66
1135	A2401	B42	C87		1176	A2461	B2	C26		1217	A2473	B59	C67
1136	A2401	B58	C88		1177	A2461	B3	C27		1218	A2473	B78	C68
1137	A2401	B59	C89		1178	A2461	B4	C28		1219	A2473	B92	C69
1138	A2401	B78	C90		1179	A2461	B21	C29		1220	A2473	B93	C70
1139	A2401	B92	C91		1180	A2461	B22	C30		1221	A2473	B102	C71
1140	A2401	B93	C92		1181	A2461	B23	C31		1222	A2473	B115	C72
1141	A2401	B102	C93		1182	A2461	B24	C32		1223	A2605	B1	C73
1142	A2401	B115	C94		1183	A2461	B42	C33		1224	A2605	B2	C74
1143	A2413	B1	C95		1184	A2461	B58	C34		1225	A2605	B3	C75
1144	A2413	B2	C96		1185	A2461	B59	C35		1226	A2605	B4	C76
1145	A2413	B3	C97		1186	A2461	B78	C36		1227	A2605	B21	C77
1146	A2413	B4	C98		1187	A2461	B92	C37		1228	A2605	B22	C78
1147	A2413	B21	C99		1188	A2461	B93	C38		1229	A2605	B23	C79
1148	A2413	B22	C100		1189	A2461	B102	C39		1230	A2605	B24	C80
1149	A2413	B23	C101		1190	A2461	B115	C40		1231	A2605	B42	C81
1150	A2413	B24	C102		1191	A2467	B1	C41		1232	A2605	B58	C82
1151	A2413	B42	C1		1192	A2467	B2	C41		1233	A2605	B59	C83
1152	A2413	B58	C2		1193	A2467	B3	C43		1234	A2605	B78	C84

【0115】

【表48】

1235	A2605	B92	C85		1264	A2631	B58	C12		1293	A2671	B23	C41
1236	A2605	B93	C86		1265	A2631	B59	C13		1294	A2671	B24	C41
1237	A2605	B102	C87		1266	A2631	B78	C14		1295	A2671	B42	C43
1238	A2605	B115	C88		1267	A2631	B92	C15		1296	A2671	B58	C44
1239	A2617	B1	C89		1268	A2631	B93	C16		1297	A2671	B59	C45
1240	A2617	B2	C90		1269	A2631	B102	C17		1298	A2671	B78	C46
1241	A2617	B3	C91		1270	A2631	B115	C18		1299	A2671	B92	C47
1242	A2617	B4	C92		1271	A2665	B1	C19		1300	A2671	B93	C48
1243	A2617	B21	C93		1272	A2665	B2	C20		1301	A2671	B102	C49
1244	A2617	B22	C94		1273	A2665	B3	C21		1302	A2671	B115	C50
1245	A2617	B23	C95		1274	A2665	B4	C22		1303	A2677	B1	C51
1246	A2617	B24	C96		1275	A2665	B21	C23		1304	A2677	B2	C52
1247	A2617	B42	C97		1276	A2665	B22	C24		1305	A2677	B3	C53
1248	A2617	B58	C98		1277	A2665	B23	C25		1306	A2677	B4	C54
1249	A2617	B59	C99		1278	A2665	B24	C26		1307	A2677	B21	C55
1250	A2617	B78	C100		1279	A2665	B42	C27		1308	A2677	B22	C56
1251	A2617	B92	C101		1280	A2665	B58	C28		1309	A2677	B23	C57
1252	A2617	B93	C102		1281	A2665	B59	C29		1310	A2677	B24	C58
1253	A2617	B102	C1		1282	A2665	B78	C30		1311	A2677	B42	C59
1254	A2617	B115	C2		1283	A2665	B92	C31		1312	A2677	B58	C60
1255	A2631	B1	C3		1284	A2665	B93	C32		1313	A2677	B59	C61
1256	A2631	B2	C4		1285	A2665	B102	C33		1314	A2677	B78	C62
1257	A2631	B3	C5		1286	A2665	B115	C34		1315	A2677	B92	C63
1258	A2631	B4	C6		1287	A2671	B1	C35		1316	A2677	B93	C64
1259	A2631	B21	C7		1288	A2671	B2	C36		1317	A2677	B102	C65
1260	A2631	B22	C8		1289	A2671	B3	C37		1318	A2677	B115	C66
1261	A2631	B23	C9		1290	A2671	B4	C38					
1262	A2631	B24	C10		1291	A2671	B21	C39					
1263	A2631	B42	C11		1292	A2671	B22	C40					

【0116】

【表 49】

No.	A	B	C						
1319	A7	B1	C5	1364	A13	B22	C41	1410	A26
1320	A7	B1	C41	1365	A13	B22	C59	1411	A26
1321	A7	B1	C59	1366	A18	B1	C1	1412	A26
1322	A7	B2	C1	1367	A18	B1	C5	1413	A26
1323	A7	B2	C5	1368	A18	B1	C41	1414	A27
1324	A7	B2	C41	1369	A18	B1	C59	1415	A27
1325	A7	B2	C59	1370	A18	B2	C1	1416	A27
1326	A7	B21	C1	1371	A18	B2	C5	1417	A27
1327	A7	B21	C5	1372	A18	B2	C41	1418	A27
1328	A7	B21	C41	1373	A18	B2	C59	1419	A27
1329	A7	B21	C59	1374	A18	B21	C1	1420	A27
1330	A7	B22	C1	1375	A18	B21	C5	1421	A27
1331	A7	B22	C5	1376	A18	B21	C41	1422	A27
1332	A7	B22	C41	1377	A18	B21	C59	1423	A27
1333	A7	B22	C59	1378	A18	B22	C1	1424	A27
1334	A12	B1	C1	1379	A18	B22	C5	1425	A27
1335	A12	B1	C5	1380	A18	B22	C41	1426	A27
1336	A12	B1	C41	1381	A18	B22	C59	1427	A27
1337	A12	B1	C59	1382	A21	B1	C1	1428	A27
1338	A12	B2	C1	1383	A21	B1	C5	1429	A32
1339	A12	B2	C5	1384	A21	B1	C41	1430	A32
1340	A12	B2	C41	1385	A21	B1	C59	1431	A32
1341	A12	B2	C59	1386	A21	B2	C1	1432	A32
1342	A12	B21	C1	1387	A21	B2	C5	1433	A32
1343	A12	B21	C5	1388	A21	B2	C41	1434	A32
1344	A12	B21	C41	1389	A21	B2	C59	1435	A32
1345	A12	B21	C59	1390	A21	B21	C1	1436	A32
1346	A12	B22	C1	1391	A21	B21	C5	1437	A32
1347	A12	B22	C5	1392	A21	B21	C41	1438	A32
1348	A12	B22	C41	1393	A21	B21	C59	1439	A32
1349	A12	B22	C59	1394	A21	B22	C1	1440	A32
1350	A13	B1	C1	1395	A21	B22	C5	1441	A32
1351	A13	B1	C5	1396	A21	B22	C41	1442	A32
1352	A13	B1	C41	1397	A21	B22	C59	1443	A32
1353	A13	B1	C59	1398	A26	B1	C1	1444	A32
1354	A13	B2	C1	1399	A26	B1	C5	1445	A37
1355	A13	B2	C5	1400	A26	B1	C41	1446	A37
1356	A13	B2	C41	1401	A26	B1	C59	1447	A37
1357	A13	B2	C59	1402	A26	B2	C1	1448	A37
1358	A13	B21	C1	1403	A26	B2	C5	1449	A37
1359	A13	B21	C5	1404	A26	B2	C41	1450	A37
1360	A13	B21	C41	1405	A26	B2	C59	1451	A37
1361	A13	B21	C59	1406	A26	B21	C1	1452	A37
1362	A13	B22	C1	1407	A26	B21	C5	1453	A37
1363	A13	B22	C5	1408	A26	B21	C41	1454	A37
				1409	A26	B21	C59	1455	A37

【0117】

【表 50】

1456	A37	B21	C59	1502	A62	B21	C5	1548	A111	B21	C1
1457	A37	B22	C1	1503	A62	B21	C41	1549	A111	B21	C5
1458	A37	B22	C5	1504	A62	B21	C59	1550	A111	B21	C41
1459	A37	B22	C41	1505	A62	B22	C1	1551	A111	B21	C59
1460	A37	B22	C59	1506	A62	B22	C5	1552	A111	B22	C1
1461	A42	B1	C1	1507	A62	B22	C41	1553	A111	B22	C5
1462	A42	B1	C5	1508	A62	B22	C59	1554	A111	B22	C41
1463	A42	B1	C41	1509	A105	B1	C1	1555	A111	B22	C59
1464	A42	B1	C59	1510	A105	B1	C5	1556	A116	B1	C1
1465	A42	B2	C1	1511	A105	B1	C41	1557	A116	B1	C5
1466	A42	B2	C5	1512	A105	B1	C59	1558	A116	B1	C41
1467	A42	B2	C41	1513	A105	B2	C1	1559	A116	B1	C59
1468	A42	B2	C59	1514	A105	B2	C5	1560	A116	B2	C1
1469	A42	B21	C1	1515	A105	B2	C41	1561	A116	B2	C5
1470	A42	B21	C5	1516	A105	B2	C59	1562	A116	B2	C41
1471	A42	B21	C41	1517	A105	B21	C1	1563	A116	B2	C59
1472	A42	B21	C59	1518	A105	B21	C5	1564	A116	B21	C1
1473	A42	B22	C1	1519	A105	B21	C41	1565	A116	B21	C5
1474	A42	B22	C5	1520	A105	B21	C59	1566	A116	B21	C41
1475	A42	B22	C41	1521	A105	B22	C1	1567	A116	B21	C59
1476	A42	B22	C59	1522	A105	B22	C5	1568	A116	B22	C1
1477	A57	B1	C1	1523	A105	B22	C41	1569	A116	B22	C5
1478	A57	B1	C5	1524	A105	B22	C59	1570	A116	B22	C41
1479	A57	B1	C41	1525	A110	B1	C1	1571	A116	B22	C59
1480	A57	B1	C59	1526	A110	B1	C5	1572	A119	B1	C1
1481	A57	B2	C1	1527	A110	B1	C41	1573	A119	B1	C5
1482	A57	B2	C5	1528	A110	B1	C59	1574	A119	B1	C41
1483	A57	B2	C41	1529	A110	B2	C1	1575	A119	B1	C59
1484	A57	B2	C59	1530	A110	B2	C5	1576	A119	B2	C1
1485	A57	B21	C1	1531	A110	B2	C41	1577	A119	B2	C5
1486	A57	B21	C5	1532	A110	B2	C59	1578	A119	B2	C41
1487	A57	B21	C41	1533	A110	B21	C1	1579	A119	B2	C59
1488	A57	B21	C59	1534	A110	B21	C5	1580	A119	B21	C1
1489	A57	B22	C1	1535	A110	B21	C41	1581	A119	B21	C5
1490	A57	B22	C5	1536	A110	B21	C59	1582	A119	B21	C41
1491	A57	B22	C41	1537	A110	B22	C1	1583	A119	B21	C59
1492	A57	B22	C59	1538	A110	B22	C5	1584	A119	B22	C1
1493	A62	B1	C1	1539	A110	B22	C41	1585	A119	B22	C5
1494	A62	B1	C5	1540	A110	B22	C59	1586	A119	B22	C41
1495	A62	B1	C41	1541	A111	B1	C1	1587	A119	B22	C59
1496	A62	B1	C59	1542	A111	B1	C5	1588	A124	B1	C1
1497	A62	B2	C1	1543	A111	B1	C41	1589	A124	B1	C5
1498	A62	B2	C5	1544	A111	B1	C59	1590	A124	B1	C41
1499	A62	B2	C41	1545	A111	B2	C5	1591	A124	B1	C59
1500	A62	B2	C59	1546	A111	B2	C41	1592	A124	B2	C1
1501	A62	B21	C1	1547	A111	B2	C59	1593	A124	B2	C5

【0118】

【表 5 1】

1594	A124	B2	C41	1640	A135	B2	C1	1686	A160	B1	C59
1595	A124	B2	C59	1641	A135	B2	C5	1687	A160	B2	C1
1596	A124	B21	C1	1642	A135	B2	C59	1688	A160	B2	C5
1597	A124	B21	C5	1643	A135	B21	C1	1689	A160	B2	C41
1598	A124	B21	C41	1644	A135	B21	C5	1690	A160	B2	C59
1599	A124	B21	C59	1645	A135	B21	C41	1691	A160	B21	C1
1600	A124	B22	C1	1646	A135	B21	C59	1692	A160	B21	C5
1601	A124	B22	C5	1647	A135	B22	C1	1693	A160	B21	C41
1602	A124	B22	C41	1648	A135	B22	C5	1694	A160	B21	C59
1603	A124	B22	C59	1649	A135	B22	C41	1695	A160	B22	C1
1604	A125	B1	C1	1650	A135	B22	C59	1696	A160	B22	C5
1605	A125	B1	C5	1651	A140	B1	C1	1697	A160	B22	C41
1606	A125	B1	C41	1652	A140	B1	C5	1698	A160	B22	C59
1607	A125	B1	C59	1653	A140	B1	C41	1699	A203	B1	C1
1608	A125	B2	C1	1654	A140	B1	C59	1700	A203	B1	C5
1609	A125	B2	C5	1655	A140	B2	C1	1701	A203	B1	C41
1610	A125	B2	C41	1656	A140	B2	C5	1702	A203	B1	C59
1611	A125	B2	C59	1657	A140	B2	C41	1703	A203	B2	C1
1612	A125	B21	C1	1658	A140	B2	C59	1704	A203	B2	C5
1613	A125	B21	C5	1659	A140	B21	C1	1705	A203	B2	C41
1614	A125	B21	C41	1660	A140	B21	C5	1706	A203	B2	C59
1615	A125	B21	C59	1661	A140	B21	C41	1707	A203	B21	C1
1616	A125	B22	C1	1662	A140	B21	C59	1708	A203	B21	C5
1617	A125	B22	C5	1663	A140	B22	C1	1709	A203	B21	C41
1618	A125	B22	C41	1664	A140	B22	C5	1710	A203	B21	C59
1619	A125	B22	C59	1665	A140	B22	C41	1711	A203	B22	C1
1620	A130	B1	C1	1666	A140	B22	C59	1712	A203	B22	C5
1621	A130	B1	C5	1667	A155	B1	C1	1713	A203	B22	C41
1622	A130	B1	C41	1668	A155	B1	C5	1714	A203	B22	C59
1623	A130	B1	C59	1669	A155	B1	C41	1715	A208	B1	C1
1624	A130	B2	C1	1670	A155	B1	C59	1716	A208	B1	C5
1625	A130	B2	C5	1671	A155	B2	C1	1717	A208	B1	C41
1626	A130	B2	C41	1672	A155	B2	C5	1718	A208	B1	C59
1627	A130	B2	C59	1673	A155	B2	C41	1719	A208	B2	C1
1628	A130	B21	C1	1674	A155	B2	C59	1720	A208	B2	C5
1629	A130	B21	C5	1675	A155	B21	C1	1721	A208	B2	C41
1630	A130	B21	C41	1676	A155	B21	C5	1722	A208	B2	C59
1631	A130	B21	C59	1677	A155	B21	C41	1723	A208	B21	C1
1632	A130	B22	C1	1678	A155	B21	C59	1724	A208	B21	C5
1633	A130	B22	C5	1679	A155	B22	C1	1725	A208	B21	C41
1634	A130	B22	C41	1680	A155	B22	C5	1726	A208	B21	C59
1635	A130	B22	C59	1681	A155	B22	C41	1727	A208	B22	C1
1636	A135	B1	C1	1682	A155	B22	C59	1728	A208	B22	C5
1637	A135	B1	C5	1683	A160	B1	C1	1729	A208	B22	C41
1638	A135	B1	C41	1684	A160	B1	C5	1730	A208	B22	C59
1639	A135	B1	C59	1685	A160	B1	C41	1731	A209	B1	C1

【0119】

【表 5 2】

1732	A209	B1	C5	1778	A217	B22	C59	1824	A228	B22	C5
1733	A209	B1	C41	1779	A222	B1	C1	1825	A228	B22	C41
1734	A209	B1	C59	1780	A222	B1	C5	1826	A228	B22	C59
1735	A209	B2	C1	1781	A222	B1	C41	1827	A233	B1	C1
1736	A209	B2	C5	1782	A222	B1	C59	1828	A233	B1	C5
1737	A209	B2	C41	1783	A222	B2	C1	1829	A233	B1	C41
1738	A209	B2	C59	1784	A222	B2	C5	1830	A233	B1	C59
1739	A209	B21	C1	1785	A222	B2	C41	1831	A233	B2	C1
1740	A209	B21	C5	1786	A222	B2	C59	1832	A233	B2	C5
1741	A209	B21	C41	1787	A222	B21	C1	1833	A233	B2	C41
1742	A209	B21	C59	1788	A222	B21	C5	1834	A233	B2	C59
1743	A209	B22	C1	1789	A222	B21	C41	1835	A233	B21	C1
1744	A209	B22	C5	1790	A222	B21	C59	1836	A233	B21	C5
1745	A209	B22	C41	1791	A222	B22	C1	1837	A233	B21	C41
1746	A209	B22	C59	1792	A222	B22	C5	1838	A233	B21	C59
1747	A214	B1	C1	1793	A222	B22	C41	1839	A233	B22	C1
1748	A214	B1	C5	1794	A222	B22	C59	1840	A233	B22	C5
1749	A214	B1	C41	1795	A223	B1	C1	1841	A233	B22	C41
1750	A214	B1	C59	1796	A223	B1	C5	1842	A233	B22	C59
1751	A214	B2	C1	1797	A223	B1	C41	1843	A238	B1	C1
1752	A214	B2	C5	1798	A223	B1	C59	1844	A238	B1	C5
1753	A214	B2	C41	1799	A223	B2	C1	1845	A238	B1	C41
1754	A214	B2	C59	1800	A223	B2	C5	1846	A238	B1	C59
1755	A214	B21	C1	1801	A223	B2	C41	1847	A238	B2	C1
1756	A214	B21	C5	1802	A223	B2	C59	1848	A238	B2	C5
1757	A214	B21	C41	1803	A223	B21	C1	1849	A238	B2	C41
1758	A214	B21	C59	1804	A223	B21	C5	1850	A238	B2	C59
1759	A214	B22	C1	1805	A223	B21	C41	1851	A238	B21	C1
1760	A214	B22	C5	1806	A223	B21	C59	1852	A238	B21	C5
1761	A214	B22	C41	1807	A223	B22	C1	1853	A238	B21	C41
1762	A214	B22	C59	1808	A223	B22	C5	1854	A238	B21	C59
1763	A217	B1	C1	1809	A223	B22	C41	1855	A238	B22	C1
1764	A217	B1	C5	1810	A223	B22	C59	1856	A238	B22	C5
1765	A217	B1	C41	1811	A228	B1	C1	1857	A238	B22	C41
1766	A217	B1	C59	1812	A228	B1	C5	1858	A238	B22	C59
1767	A217	B2	C1	1813	A228	B1	C41	1859	A253	B1	C1
1768	A217	B2	C5	1814	A228	B1	C59	1860	A253	B1	C5
1769	A217	B2	C41	1815	A228	B2	C1	1861	A253	B1	C41
1770	A217	B2	C59	1816	A228	B2	C5	1862	A253	B1	C59
1771	A217	B21	C1	1817	A228	B2	C41	1863	A253	B2	C1
1772	A217	B21	C5	1818	A228	B2	C59	1864	A253	B2	C5
1773	A217	B21	C41	1819	A228	B21	C1	1865	A253	B2	C41
1774	A217	B21	C59	1820	A228	B21	C5	1866	A253	B2	C59
1775	A217	B22	C1	1821	A228	B21	C41	1867	A253	B21	C1
1776	A217	B22	C5	1822	A228	B21	C59	1868	A253	B21	C5
1777	A217	B22	C41	1823	A228	B22	C1	1869	A253	B21	C41

【0120】

【表 5 3】

1870	A253	B21	C59	1916	A306	B21	C5	1962	A315	B2	C59
1871	A253	B22	C1	1917	A306	B21	C41	1963	A315	B21	C1
1872	A253	B22	C5	1918	A306	B21	C59	1964	A315	B21	C5
1873	A253	B22	C41	1919	A306	B22	C1	1965	A315	B21	C41
1874	A253	B22	C59	1920	A306	B22	C5	1966	A315	B21	C59
1875	A258	B1	C1	1921	A306	B22	C41	1967	A315	B22	C1
1876	A258	B1	C5	1922	A306	B22	C59	1968	A315	B22	C5
1877	A258	B1	C41	1923	A307	B1	C1	1969	A315	B22	C41
1878	A258	B1	C59	1924	A307	B1	C5	1970	A315	B22	C59
1879	A258	B2	C1	1925	A307	B1	C41	1971	A320	B1	C1
1880	A258	B2	C5	1926	A307	B1	C59	1972	A320	B1	C5
1881	A258	B2	C41	1927	A307	B2	C1	1973	A320	B1	C41
1882	A258	B2	C59	1928	A307	B2	C5	1974	A320	B1	C59
1883	A258	B21	C1	1929	A307	B2	C41	1975	A320	B2	C1
1884	A258	B21	C5	1930	A307	B2	C59	1976	A320	B2	C5
1885	A258	B21	C41	1931	A307	B21	C1	1977	A320	B2	C41
1886	A258	B21	C59	1932	A307	B21	C5	1978	A320	B2	C59
1887	A258	B22	C1	1933	A307	B21	C41	1979	A320	B21	C1
1888	A258	B22	C5	1934	A307	B21	C59	1980	A320	B21	C5
1889	A258	B22	C41	1935	A307	B22	C1	1981	A320	B21	C41
1890	A258	B22	C59	1936	A307	B22	C5	1982	A320	B21	C59
1891	A301	B1	C1	1937	A307	B22	C41	1983	A320	B22	C1
1892	A301	B1	C5	1938	A307	B22	C59	1984	A320	B22	C5
1893	A301	B1	C41	1939	A312	B1	C1	1985	A320	B22	C41
1894	A301	B1	C59	1940	A312	B1	C5	1986	A320	B22	C59
1895	A301	B2	C1	1941	A312	B1	C41	1987	A321	B1	C1
1896	A301	B2	C5	1942	A312	B1	C59	1988	A321	B1	C5
1897	A301	B2	C41	1943	A312	B2	C1	1989	A321	B1	C41
1898	A301	B2	C59	1944	A312	B2	C5	1990	A321	B1	C59
1899	A301	B21	C1	1945	A312	B2	C41	1991	A321	B2	C1
1900	A301	B21	C5	1946	A312	B2	C59	1992	A321	B2	C5
1901	A301	B21	C41	1947	A312	B21	C1	1993	A321	B2	C41
1902	A301	B21	C59	1948	A312	B21	C5	1994	A321	B2	C59
1903	A301	B22	C1	1949	A312	B21	C41	1995	A321	B21	C1
1904	A301	B22	C5	1950	A312	B21	C59	1996	A321	B21	C5
1905	A301	B22	C41	1951	A312	B22	C1	1997	A321	B21	C41
1906	A301	B22	C59	1952	A312	B22	C5	1998	A321	B21	C59
1907	A306	B1	C1	1953	A312	B22	C41	1999	A321	B22	C1
1908	A306	B1	C5	1954	A312	B22	C59	2000	A321	B22	C5
1909	A306	B1	C41	1955	A315	B1	C1	2001	A321	B22	C41
1910	A306	B1	C59	1956	A315	B1	C5	2002	A321	B22	C59
1911	A306	B2	C1	1957	A315	B1	C41	2003	A326	B1	C1
1912	A306	B2	C5	1958	A315	B1	C59	2004	A326	B1	C5
1913	A306	B2	C41	1959	A315	B2	C1	2005	A326	B1	C41
1914	A306	B2	C59	1960	A315	B2	C5	2006	A326	B1	C59
1915	A306	B21	C1	1961	A315	B2	C41	2007	A326	B2	C1

【0121】

【表 54】

2008	A326	B2	C5		2054	A351	B1	C59		2100	A404	B1	C5
2009	A326	B2	C41		2055	A351	B2	C1		2101	A404	B1	C41
2010	A326	B2	C59		2056	A351	B2	C5		2102	A404	B1	C59
2011	A326	B21	C1		2057	A351	B2	C41		2103	A404	B2	C1
2012	A326	B21	C5		2058	A351	B2	C59		2104	A404	B2	C5
2013	A326	B21	C41		2059	A351	B21	C1		2105	A404	B2	C41
2014	A326	B21	C59		2060	A351	B21	C5		2106	A404	B2	C59
2015	A326	B22	C1		2061	A351	B21	C41		2107	A404	B21	C1
2016	A326	B22	C5		2062	A351	B21	C59		2108	A404	B21	C5
2017	A326	B22	C41		2063	A351	B22	C1		2109	A404	B21	C41
2018	A326	B22	C59		2064	A351	B22	C5		2110	A404	B21	C59
2019	A331	B1	C1		2065	A351	B22	C41		2111	A404	B22	C1
2020	A331	B1	C5		2066	A351	B22	C59		2112	A404	B22	C5
2021	A331	B1	C41		2067	A356	B1	C1		2113	A404	B22	C41
2022	A331	B1	C59		2068	A356	B1	C5		2114	A404	B22	C59
2023	A331	B2	C1		2069	A356	B1	C41		2115	A405	B1	C1
2024	A331	B2	C5		2070	A356	B1	C59		2116	A405	B1	C5
2025	A331	B2	C41		2071	A356	B2	C1		2117	A405	B1	C41
2026	A331	B2	C59		2072	A356	B2	C5		2118	A405	B1	C59
2027	A331	B21	C1		2073	A356	B2	C41		2119	A405	B2	C1
2028	A331	B21	C5		2074	A356	B2	C59		2120	A405	B2	C5
2029	A331	B21	C41		2075	A356	B21	C1		2121	A405	B2	C41
2030	A331	B21	C59		2076	A356	B21	C5		2122	A405	B2	C59
2031	A331	B22	C1		2077	A356	B21	C41		2123	A405	B21	C1
2032	A331	B22	C5		2078	A356	B21	C59		2124	A405	B21	C5
2033	A331	B22	C41		2079	A356	B22	C1		2125	A405	B21	C41
2034	A331	B22	C59		2080	A356	B22	C5		2126	A405	B21	C59
2035	A336	B1	C1		2081	A356	B22	C41		2127	A405	B22	C1
2036	A336	B1	C5		2082	A356	B22	C59		2128	A405	B22	C5
2037	A336	B1	C41		2083	A399	B1	C1		2129	A405	B22	C41
2038	A336	B1	C59		2084	A399	B1	C5		2130	A405	B22	C59
2039	A336	B2	C1		2085	A399	B1	C41		2131	A410	B1	C1
2040	A336	B2	C5		2086	A399	B1	C59		2132	A410	B1	C5
2041	A336	B2	C41		2087	A399	B2	C1		2133	A410	B1	C41
2042	A336	B2	C59		2088	A399	B2	C5		2134	A410	B1	C59
2043	A336	B21	C1		2089	A399	B2	C41		2135	A410	B2	C1
2044	A336	B21	C5		2090	A399	B2	C59		2136	A410	B2	C5
2045	A336	B21	C41		2091	A399	B21	C1		2137	A410	B2	C41
2046	A336	B21	C59		2092	A399	B21	C5		2138	A410	B2	C59
2047	A336	B22	C1		2093	A399	B21	C41		2139	A410	B21	C1
2048	A336	B22	C5		2094	A399	B21	C59		2140	A410	B21	C5
2049	A336	B22	C41		2095	A399	B22	C1		2141	A410	B21	C41
2050	A336	B22	C59		2096	A399	B22	C5		2142	A410	B21	C59
2051	A351	B1	C1		2097	A399	B22	C41		2143	A410	B22	C1
2052	A351	B1	C5		2098	A399	B22	C59		2144	A410	B22	C5
2053	A351	B1	C41		2099	A404	B1	C1		2145	A410	B22	C41

【0122】

【表 5 5】

2146	A410	B22	C59
2147	A413	B1	C1
2148	A413	B1	C5
2149	A413	B1	C41
2150	A413	B1	C59
2151	A413	B2	C1
2152	A413	B2	C5
2153	A413	B2	C41
2154	A413	B2	C59
2155	A413	B21	C1
2156	A413	B21	C5
2157	A413	B21	C41
2158	A413	B21	C59
2159	A413	B22	C1
2160	A413	B22	C5
2161	A413	B22	C41
2162	A413	B22	C59
2163	A418	B1	C1
2164	A418	B1	C5
2165	A418	B1	C41
2166	A418	B1	C59
2167	A418	B2	C1
2168	A418	B2	C5
2169	A418	B2	C41
2170	A418	B2	C59
2171	A418	B21	C1
2172	A418	B21	C5
2173	A418	B21	C41
2174	A418	B21	C59
2175	A418	B22	C1
2176	A418	B22	C5
2177	A418	B22	C41
2178	A418	B22	C59
2179	A419	B1	C1
2180	A419	B1	C5
2181	A419	B1	C41
2182	A419	B1	C59
2183	A419	B2	C1
2184	A419	B2	C5
2185	A419	B2	C41
2186	A419	B2	C59
2187	A419	B21	C1
2188	A419	B21	C5
2189	A419	B21	C41
2190	A419	B21	C59
2191	A419	B22	C1
2192	A419	B22	C5
2193	A419	B22	C41
2194	A419	B22	C59
2195	A424	B1	C1
2196	A424	B1	C5
2197	A424	B1	C41
2198	A424	B1	C59
2199	A424	B2	C1
2200	A424	B2	C5
2201	A424	B2	C41
2202	A424	B2	C59
2203	A424	B21	C1
2204	A424	B21	C5
2205	A424	B21	C41
2206	A424	B21	C59
2207	A424	B22	C1
2208	A424	B22	C5
2209	A424	B22	C41
2210	A424	B22	C59
2211	A429	B1	C1
2212	A429	B1	C5
2213	A429	B1	C41
2214	A429	B1	C59
2215	A429	B2	C1
2216	A429	B2	C5
2217	A429	B2	C41
2218	A429	B2	C59
2219	A429	B21	C5
2220	A429	B21	C41
2221	A429	B21	C59
2222	A429	B22	C1
2223	A429	B22	C5
2224	A429	B22	C41
2225	A429	B22	C59
2226	A434	B1	C1
2227	A434	B1	C5
2228	A434	B1	C41
2229	A434	B1	C59
2230	A434	B2	C1
2231	A434	B2	C5
2232	A434	B2	C41
2233	A434	B2	C59
2234	A434	B21	C1
2235	A434	B21	C5
2236	A434	B21	C41
2237	A434	B21	C59
2238	A434	B22	C1
2239	A434	B22	C5
2240	A434	B22	C41
2241	A434	B22	C59
2242	A449	B1	C1
2243	A449	B1	C5
2244	A449	B1	C41
2245	A449	B1	C59
2246	A449	B2	C1
2247	A449	B2	C5
2248	A449	B2	C41
2249	A449	B2	C59
2250	A449	B21	C1
2251	A449	B21	C5
2252	A449	B21	C41
2253	A449	B21	C59
2254	A449	B22	C1
2255	A449	B22	C5
2256	A449	B22	C41
2257	A449	B22	C59
2258	A454	B1	C1
2259	A454	B1	C5
2260	A454	B1	C41
2261	A454	B1	C59
2262	A454	B2	C1
2263	A454	B2	C5
2264	A454	B2	C41
2265	A454	B2	C59
2266	A454	B21	C1
2267	A454	B21	C5
2268	A454	B21	C41
2269	A454	B21	C59
2270	A454	B22	C1
2271	A454	B22	C5
2272	A454	B22	C41
2273	A454	B22	C59
2274	A497	B1	C1
2275	A497	B1	C5
2276	A497	B1	C41
2277	A497	B1	C59
2278	A497	B2	C1
2279	A497	B2	C5
2280	A497	B2	C41
2281	A497	B2	C59
2282	A497	B21	C1
2283	A497	B21	C5

【0123】

【表 56】

2284	A497	B21	C41	2330	A508	B21	C5	2376	A517	B2	C59
2285	A497	B21	C59	2331	A508	B21	C41	2377	A517	B21	C1
2286	A497	B22	C1	2332	A508	B21	C59	2378	A517	B21	C5
2287	A497	B22	C5	2333	A508	B22	C1	2379	A517	B21	C41
2288	A497	B22	C41	2334	A508	B22	C5	2380	A517	B21	C59
2289	A497	B22	C59	2335	A508	B22	C41	2381	A517	B22	C1
2290	A502	B1	C1	2336	A508	B22	C59	2382	A517	B22	C5
2291	A502	B1	C5	2337	A511	B1	C1	2383	A517	B22	C41
2292	A502	B1	C41	2338	A511	B1	C5	2384	A517	B22	C59
2293	A502	B1	C59	2339	A511	B1	C41	2385	A522	B1	C1
2294	A502	B2	C1	2340	A511	B1	C59	2386	A522	B1	C5
2295	A502	B2	C5	2341	A511	B2	C1	2387	A522	B1	C41
2296	A502	B2	C41	2342	A511	B2	C5	2388	A522	B1	C59
2297	A502	B2	C59	2343	A511	B2	C41	2389	A522	B2	C1
2298	A502	B21	C1	2344	A511	B2	C59	2390	A522	B2	C5
2299	A502	B21	C5	2345	A511	B21	C1	2391	A522	B2	C41
2300	A502	B21	C41	2346	A511	B21	C5	2392	A522	B2	C59
2301	A502	B21	C59	2347	A511	B21	C41	2393	A522	B21	C1
2302	A502	B22	C1	2348	A511	B21	C59	2394	A522	B21	C5
2303	A502	B22	C5	2349	A511	B22	C1	2395	A522	B21	C41
2304	A502	B22	C41	2350	A511	B22	C5	2396	A522	B21	C59
2305	A502	B22	C59	2351	A511	B22	C41	2397	A522	B22	C1
2306	A503	B1	C1	2352	A511	B22	C59	2398	A522	B22	C5
2307	A503	B1	C5	2353	A516	B1	C1	2399	A522	B22	C41
2308	A503	B1	C41	2354	A516	B1	C5	2400	A522	B22	C59
2309	A503	B1	C59	2355	A516	B1	C41	2401	A527	B1	C1
2310	A503	B2	C1	2356	A516	B1	C59	2402	A527	B1	C5
2311	A503	B2	C5	2357	A516	B2	C1	2403	A527	B1	C41
2312	A503	B2	C41	2358	A516	B2	C5	2404	A527	B1	C59
2313	A503	B2	C59	2359	A516	B2	C41	2405	A527	B2	C1
2314	A503	B21	C1	2360	A516	B2	C59	2406	A527	B2	C5
2315	A503	B21	C5	2361	A516	B21	C1	2407	A527	B2	C41
2316	A503	B21	C59	2362	A516	B21	C5	2408	A527	B2	C59
2317	A503	B22	C1	2363	A516	B21	C41	2409	A527	B21	C1
2318	A503	B22	C5	2364	A516	B21	C59	2410	A527	B21	C5
2319	A503	B22	C41	2365	A516	B22	C1	2411	A527	B21	C41
2320	A503	B22	C59	2366	A516	B22	C5	2412	A527	B21	C59
2321	A508	B1	C1	2367	A516	B22	C41	2413	A527	B22	C1
2322	A508	B1	C5	2368	A516	B22	C59	2414	A527	B22	C5
2323	A508	B1	C41	2369	A517	B1	C1	2415	A527	B22	C41
2324	A508	B1	C59	2370	A517	B1	C5	2416	A527	B22	C59
2325	A508	B2	C1	2371	A517	B1	C41	2417	A532	B1	C1
2326	A508	B2	C5	2372	A517	B1	C59	2418	A532	B1	C5
2327	A508	B2	C41	2373	A517	B2	C1	2419	A532	B1	C41
2328	A508	B2	C59	2374	A517	B2	C5	2420	A532	B1	C59
2329	A508	B21	C1	2375	A517	B2	C41	2421	A532	B2	C1

【0124】

【表 57】

2422	A532	B2	C5	3619	A2359	B2	C1	3665	A2370	B1	C41
2423	A532	B2	C41	3620	A2359	B2	C5	3666	A2370	B1	C59
2424	A532	B2	C59	3621	A2359	B2	C41	3667	A2370	B2	C1
2425	A532	B21	C1	3622	A2359	B2	C59	3668	A2370	B2	C5
2426	A532	B21	C5	3623	A2359	B21	C1	3669	A2370	B2	C41
2427	A532	B21	C41	3624	A2359	B21	C5	3670	A2370	B2	C59
2428	A532	B21	C59	3625	A2359	B21	C41	3671	A2370	B21	C1
2429	A532	B22	C1	3626	A2359	B21	C59	3672	A2370	B21	C5
2430	A532	B22	C5	3627	A2359	B22	C1	3673	A2370	B21	C41
2431	A532	B22	C41	3628	A2359	B22	C5	3674	A2370	B21	C59
2432	A532	B22	C59	3629	A2359	B22	C41	3675	A2370	B22	C1
2433	A547	B1	C1	3630	A2359	B22	C59	3676	A2370	B22	C5
2434	A547	B1	C5	3631	A2364	B1	C1	3677	A2370	B22	C41
2435	A547	B1	C41	3632	A2364	B1	C5	3678	A2370	B22	C59
2436	A547	B1	C59	3633	A2364	B1	C41	3679	A2371	B1	C1
2437	A547	B2	C1	3634	A2364	B1	C59	3680	A2371	B1	C5
2438	A547	B2	C5	3635	A2364	B2	C1	3681	A2371	B1	C41
2439	A547	B2	C41	3636	A2364	B2	C5	3682	A2371	B1	C59
2440	A547	B2	C59	3637	A2364	B2	C41	3683	A2371	B2	C1
2441	A547	B21	C1	3638	A2364	B2	C59	3684	A2371	B2	C5
2442	A547	B21	C5	3639	A2364	B21	C1	3685	A2371	B2	C41
2443	A547	B21	C41	3640	A2364	B21	C5	3686	A2371	B2	C59
2444	A547	B21	C59	3641	A2364	B21	C41	3687	A2371	B21	C1
2445	A547	B22	C5	3642	A2364	B21	C59	3688	A2371	B21	C5
2446	A547	B22	C41	3643	A2364	B22	C1	3689	A2371	B21	C41
2447	A547	B22	C59	3644	A2364	B22	C5	3690	A2371	B21	C59
2448	A552	B1	C1	3645	A2364	B22	C41	3691	A2371	B22	C1
2449	A552	B1	C5	3646	A2364	B22	C59	3692	A2371	B22	C5
2450	A552	B1	C41	3647	A2365	B1	C1	3693	A2371	B22	C41
2451	A552	B1	C59	3648	A2365	B1	C5	3694	A2371	B22	C59
2452	A552	B2	C1	3649	A2365	B1	C41	3695	A2376	B1	C1
2453	A552	B2	C5	3650	A2365	B1	C59	3696	A2376	B1	C5
2454	A552	B2	C41	3651	A2365	B2	C1	3697	A2376	B1	C41
2455	A552	B2	C59	3652	A2365	B2	C5	3698	A2376	B1	C59
2456	A552	B21	C1	3653	A2365	B2	C41	3699	A2376	B2	C1
2457	A552	B21	C5	3654	A2365	B2	C59	3700	A2376	B2	C5
2458	A552	B21	C41	3655	A2365	B21	C1	3701	A2376	B2	C41
2459	A552	B21	C59	3656	A2365	B21	C5	3702	A2376	B2	C59
2460	A552	B22	C1	3657	A2365	B21	C41	3703	A2376	B21	C1
2461	A552	B22	C5	3658	A2365	B21	C59	3704	A2376	B21	C5
2462	A552	B22	C41	3659	A2365	B22	C1	3705	A2376	B21	C41
2463	A552	B22	C59	3660	A2365	B22	C5	3706	A2376	B21	C59
3615	A2359	B1	C1	3661	A2365	B22	C41	3707	A2376	B22	C1
3616	A2359	B1	C5	3662	A2365	B22	C59	3708	A2376	B22	C5
3617	A2359	B1	C41	3663	A2370	B1	C1	3709	A2376	B22	C41
3618	A2359	B1	C59	3664	A2370	B1	C5	3710	A2376	B22	C59

【表 58】

3711	A2401	B1	C1	3757	A2413	B22	C41	3803	A2432	B22	C1
3712	A2401	B1	C5	3758	A2413	B22	C59	3804	A2432	B22	C5
3713	A2401	B1	C41	3759	A2418	B1	C1	3805	A2432	B22	C41
3714	A2401	B1	C59	3760	A2418	B1	C5	3806	A2432	B22	C59
3715	A2401	B2	C1	3761	A2418	B1	C41	3807	A2461	B1	C1
3716	A2401	B2	C5	3762	A2418	B1	C59	3808	A2461	B1	C5
3717	A2401	B2	C41	3763	A2418	B2	C1	3809	A2461	B1	C41
3718	A2401	B2	C59	3764	A2418	B2	C5	3810	A2461	B1	C59
3719	A2401	B21	C1	3765	A2418	B2	C41	3811	A2461	B2	C1
3720	A2401	B21	C5	3766	A2418	B2	C59	3812	A2461	B2	C5
3721	A2401	B21	C41	3767	A2418	B21	C1	3813	A2461	B2	C41
3722	A2401	B21	C59	3768	A2418	B21	C5	3814	A2461	B2	C59
3723	A2401	B22	C1	3769	A2418	B21	C41	3815	A2461	B21	C1
3724	A2401	B22	C5	3770	A2418	B21	C59	3816	A2461	B21	C5
3725	A2401	B22	C41	3771	A2418	B22	C1	3817	A2461	B21	C41
3726	A2401	B22	C59	3772	A2418	B22	C5	3818	A2461	B21	C59
3727	A2406	B1	C1	3773	A2418	B22	C41	3819	A2461	B22	C1
3728	A2406	B1	C5	3774	A2418	B22	C59	3820	A2461	B22	C5
3729	A2406	B1	C41	3775	A2427	B1	C1	3821	A2461	B22	C41
3730	A2406	B1	C59	3776	A2427	B1	C5	3822	A2461	B22	C59
3731	A2406	B2	C1	3777	A2427	B1	C41	3823	A2466	B1	C1
3732	A2406	B2	C5	3778	A2427	B1	C59	3824	A2466	B1	C5
3733	A2406	B2	C41	3779	A2427	B2	C1	3825	A2466	B1	C41
3734	A2406	B2	C59	3780	A2427	B2	C5	3826	A2466	B1	C59
3735	A2406	B21	C1	3781	A2427	B2	C41	3827	A2466	B2	C1
3736	A2406	B21	C5	3782	A2427	B2	C59	3828	A2466	B2	C5
3737	A2406	B21	C41	3783	A2427	B21	C1	3829	A2466	B2	C41
3738	A2406	B21	C59	3784	A2427	B21	C5	3830	A2466	B2	C59
3739	A2406	B22	C1	3785	A2427	B21	C41	3831	A2466	B21	C1
3740	A2406	B22	C5	3786	A2427	B21	C59	3832	A2466	B21	C5
3741	A2406	B22	C41	3787	A2427	B22	C1	3833	A2466	B21	C41
3742	A2406	B22	C59	3788	A2427	B22	C5	3834	A2466	B21	C59
3743	A2413	B1	C1	3789	A2427	B22	C41	3835	A2466	B22	C1
3744	A2413	B1	C5	3790	A2427	B22	C59	3836	A2466	B22	C5
3745	A2413	B1	C41	3791	A2432	B1	C1	3837	A2466	B22	C41
3746	A2413	B1	C59	3792	A2432	B1	C5	3838	A2466	B22	C59
3747	A2413	B2	C1	3793	A2432	B1	C41	3839	A2467	B1	C1
3748	A2413	B2	C5	3794	A2432	B1	C59	3840	A2467	B1	C5
3749	A2413	B2	C41	3795	A2432	B2	C1	3841	A2467	B1	C41
3750	A2413	B2	C59	3796	A2432	B2	C5	3842	A2467	B1	C59
3751	A2413	B21	C1	3797	A2432	B2	C41	3843	A2467	B2	C1
3752	A2413	B21	C5	3798	A2432	B2	C59	3844	A2467	B2	C5
3753	A2413	B21	C41	3799	A2432	B21	C1	3845	A2467	B2	C41
3754	A2413	B21	C59	3800	A2432	B21	C5	3846	A2467	B2	C59
3755	A2413	B22	C1	3801	A2432	B21	C41	3847	A2467	B21	C1
3756	A2413	B22	C5	3802	A2432	B21	C59	3848	A2467	B21	C5

【表 5 9】

3849	A2467	B21	C41	3895	A2478	B21	C1	3941	A2515	B2	C41
3850	A2467	B21	C59	3896	A2478	B21	C5	3942	A2515	B2	C59
3851	A2467	B22	C1	3897	A2478	B21	C41	3943	A2515	B21	C1
3852	A2467	B22	C5	3898	A2478	B21	C59	3944	A2515	B21	C5
3853	A2467	B22	C41	3899	A2478	B22	C1	3945	A2515	B21	C41
3854	A2467	B22	C59	3900	A2478	B22	C5	3946	A2515	B21	C59
3855	A2472	B1	C1	3901	A2478	B22	C41	3947	A2515	B22	C1
3856	A2472	B1	C5	3902	A2478	B22	C59	3948	A2515	B22	C5
3857	A2472	B1	C41	3903	A2503	B1	C1	3949	A2515	B22	C41
3858	A2472	B1	C59	3904	A2503	B1	C5	3950	A2515	B22	C59
3859	A2472	B2	C1	3905	A2503	B1	C41	3951	A2520	B1	C1
3860	A2472	B2	C5	3906	A2503	B1	C59	3952	A2520	B1	C5
3861	A2472	B2	C41	3907	A2503	B2	C1	3953	A2520	B1	C41
3862	A2472	B2	C59	3908	A2503	B2	C5	3954	A2520	B1	C59
3863	A2472	B21	C1	3909	A2503	B2	C41	3955	A2520	B2	C1
3864	A2472	B21	C5	3910	A2503	B2	C59	3956	A2520	B2	C5
3865	A2472	B21	C41	3911	A2503	B21	C1	3957	A2520	B2	C41
3866	A2472	B21	C59	3912	A2503	B21	C5	3958	A2520	B2	C59
3867	A2472	B22	C1	3913	A2503	B21	C41	3959	A2520	B21	C1
3868	A2472	B22	C5	3914	A2503	B21	C59	3960	A2520	B21	C5
3869	A2472	B22	C41	3915	A2503	B22	C1	3961	A2520	B21	C41
3870	A2472	B22	C59	3916	A2503	B22	C5	3962	A2520	B21	C59
3871	A2473	B1	C1	3917	A2503	B22	C41	3963	A2520	B22	C1
3872	A2473	B1	C5	3918	A2503	B22	C59	3964	A2520	B22	C5
3873	A2473	B1	C41	3919	A2508	B1	C1	3965	A2520	B22	C41
3874	A2473	B1	C59	3920	A2508	B1	C5	3966	A2520	B22	C59
3875	A2473	B2	C1	3921	A2508	B1	C41	3967	A2529	B1	C1
3876	A2473	B2	C5	3922	A2508	B1	C59	3968	A2529	B1	C5
3877	A2473	B2	C41	3923	A2508	B2	C1	3969	A2529	B1	C41
3878	A2473	B2	C59	3924	A2508	B2	C5	3970	A2529	B1	C59
3879	A2473	B21	C1	3925	A2508	B2	C41	3971	A2529	B2	C1
3880	A2473	B21	C5	3926	A2508	B2	C59	3972	A2529	B2	C5
3881	A2473	B21	C41	3927	A2508	B21	C1	3973	A2529	B2	C41
3882	A2473	B21	C59	3928	A2508	B21	C5	3974	A2529	B2	C59
3883	A2473	B22	C1	3929	A2508	B21	C41	3975	A2529	B21	C1
3884	A2473	B22	C5	3930	A2508	B21	C59	3976	A2529	B21	C5
3885	A2473	B22	C41	3931	A2508	B22	C1	3977	A2529	B21	C41
3886	A2473	B22	C59	3932	A2508	B22	C5	3978	A2529	B21	C59
3887	A2478	B1	C1	3933	A2508	B22	C41	3979	A2529	B22	C1
3888	A2478	B1	C5	3934	A2508	B22	C59	3980	A2529	B22	C5
3889	A2478	B1	C41	3935	A2515	B1	C1	3981	A2529	B22	C41
3890	A2478	B1	C59	3936	A2515	B1	C5	3982	A2529	B22	C59
3891	A2478	B2	C1	3937	A2515	B1	C41	3983	A2534	B1	C1
3892	A2478	B2	C5	3938	A2515	B1	C59	3984	A2534	B1	C5
3893	A2478	B2	C41	3939	A2515	B2	C1	3985	A2534	B1	C41
3894	A2478	B2	C59	3940	A2515	B2	C5	3986	A2534	B1	C59

【表60】

3987	A2534	B2	C1	4033	A2569	B1	C41	4079	A2580	B1	C1
3988	A2534	B2	C5	4034	A2569	B1	C59	4080	A2580	B1	C5
3989	A2534	B2	C41	4035	A2569	B2	C1	4081	A2580	B1	C41
3990	A2534	B2	C59	4036	A2569	B2	C5	4082	A2580	B1	C59
3991	A2534	B21	C1	4037	A2569	B2	C41	4083	A2580	B2	C1
3992	A2534	B21	C5	4038	A2569	B2	C59	4084	A2580	B2	C5
3993	A2534	B21	C41	4039	A2569	B21	C1	4085	A2580	B2	C41
3994	A2534	B21	C59	4040	A2569	B21	C5	4086	A2580	B2	C59
3995	A2534	B22	C1	4041	A2569	B21	C41	4087	A2580	B21	C1
3996	A2534	B22	C5	4042	A2569	B21	C59	4088	A2580	B21	C5
3997	A2534	B22	C41	4043	A2569	B22	C1	4089	A2580	B21	C41
3998	A2534	B22	C59	4044	A2569	B22	C5	4090	A2580	B21	C59
3999	A2563	B1	C1	4045	A2569	B22	C41	4091	A2580	B22	C1
4000	A2563	B1	C5	4046	A2569	B22	C59	4092	A2580	B22	C5
4001	A2563	B1	C41	4047	A2574	B1	C1	4093	A2580	B22	C41
4002	A2563	B1	C59	4048	A2574	B1	C5	4094	A2580	B22	C59
4003	A2563	B2	C1	4049	A2574	B1	C41	4095	A2605	B1	C1
4004	A2563	B2	C5	4050	A2574	B1	C59	4096	A2605	B1	C5
4005	A2563	B2	C41	4051	A2574	B2	C1	4097	A2605	B1	C41
4006	A2563	B2	C59	4052	A2574	B2	C5	4098	A2605	B1	C59
4007	A2563	B21	C1	4053	A2574	B2	C41	4099	A2605	B2	C1
4008	A2563	B21	C5	4054	A2574	B2	C59	4100	A2605	B2	C5
4009	A2563	B21	C41	4055	A2574	B21	C1	4101	A2605	B2	C41
4010	A2563	B21	C59	4056	A2574	B21	C5	4102	A2605	B2	C59
4011	A2563	B22	C1	4057	A2574	B21	C41	4103	A2605	B21	C1
4012	A2563	B22	C5	4058	A2574	B21	C59	4104	A2605	B21	C5
4013	A2563	B22	C41	4059	A2574	B22	C1	4105	A2605	B21	C41
4014	A2563	B22	C59	4060	A2574	B22	C5	4106	A2605	B21	C59
4015	A2568	B1	C1	4061	A2574	B22	C41	4107	A2605	B22	C1
4016	A2568	B1	C5	4062	A2574	B22	C59	4108	A2605	B22	C5
4017	A2568	B1	C41	4063	A2575	B1	C1	4109	A2605	B22	C41
4018	A2568	B1	C59	4064	A2575	B1	C5	4110	A2605	B22	C59
4019	A2568	B2	C1	4065	A2575	B1	C41	4111	A2610	B1	C1
4020	A2568	B2	C5	4066	A2575	B1	C59	4112	A2610	B1	C5
4021	A2568	B2	C41	4067	A2575	B2	C1	4113	A2610	B1	C41
4022	A2568	B2	C59	4068	A2575	B2	C5	4114	A2610	B1	C59
4023	A2568	B21	C1	4069	A2575	B2	C41	4115	A2610	B2	C1
4024	A2568	B21	C5	4070	A2575	B2	C59	4116	A2610	B2	C5
4025	A2568	B21	C41	4071	A2575	B21	C1	4117	A2610	B2	C41
4026	A2568	B21	C59	4072	A2575	B21	C5	4118	A2610	B2	C59
4027	A2568	B22	C1	4073	A2575	B21	C41	4119	A2610	B21	C1
4028	A2568	B22	C5	4074	A2575	B21	C59	4120	A2610	B21	C5
4029	A2568	B22	C41	4075	A2575	B22	C1	4121	A2610	B21	C41
4030	A2568	B22	C59	4076	A2575	B22	C5	4122	A2610	B21	C59
4031	A2569	B1	C1	4077	A2575	B22	C41	4123	A2610	B22	C1
4032	A2569	B1	C5	4078	A2575	B22	C59	4124	A2610	B22	C5

【0128】

出証特2004-3122706

【表61】

4125	A2610	B22	C41	4171	A2631	B22	C1	4217	A2670	B21	C41
4126	A2610	B22	C59	4172	A2631	B22	C5	4218	A2670	B21	C59
4127	A2617	B1	C1	4173	A2631	B22	C41	4219	A2670	B22	C1
4128	A2617	B1	C5	4174	A2631	B22	C59	4220	A2670	B22	C5
4129	A2617	B1	C41	4175	A2636	B1	C1	4221	A2670	B22	C41
4130	A2617	B1	C59	4176	A2636	B1	C5	4222	A2670	B22	C59
4131	A2617	B2	C1	4177	A2636	B1	C41	4223	A2671	B1	C1
4132	A2617	B2	C5	4178	A2636	B1	C59	4224	A2671	B1	C5
4133	A2617	B2	C41	4179	A2636	B2	C1	4225	A2671	B1	C41
4134	A2617	B2	C59	4180	A2636	B2	C5	4226	A2671	B1	C59
4135	A2617	B21	C1	4181	A2636	B2	C41	4227	A2671	B2	C1
4136	A2617	B21	C5	4182	A2636	B2	C59	4228	A2671	B2	C5
4137	A2617	B21	C41	4183	A2636	B21	C1	4229	A2671	B2	C41
4138	A2617	B21	C59	4184	A2636	B21	C5	4230	A2671	B2	C59
4139	A2617	B22	C1	4185	A2636	B21	C41	4231	A2671	B21	C1
4140	A2617	B22	C5	4186	A2636	B21	C59	4232	A2671	B21	C5
4141	A2617	B22	C41	4187	A2636	B22	C1	4233	A2671	B21	C41
4142	A2617	B22	C59	4188	A2636	B22	C5	4234	A2671	B21	C59
4143	A2622	B1	C1	4189	A2636	B22	C41	4235	A2671	B22	C1
4144	A2622	B1	C5	4190	A2636	B22	C59	4236	A2671	B22	C5
4145	A2622	B1	C41	4191	A2665	B1	C1	4237	A2671	B22	C41
4146	A2622	B1	C59	4192	A2665	B1	C5	4238	A2671	B22	C59
4147	A2622	B2	C1	4193	A2665	B1	C41	4239	A2676	B1	C1
4148	A2622	B2	C5	4194	A2665	B1	C59	4240	A2676	B1	C5
4149	A2622	B2	C41	4195	A2665	B2	C1	4241	A2676	B1	C41
4150	A2622	B2	C59	4196	A2665	B2	C5	4242	A2676	B1	C59
4151	A2622	B21	C1	4197	A2665	B2	C41	4243	A2676	B2	C1
4152	A2622	B21	C5	4198	A2665	B2	C59	4244	A2676	B2	C5
4153	A2622	B21	C41	4199	A2665	B21	C1	4245	A2676	B2	C41
4154	A2622	B21	C59	4200	A2665	B21	C5	4246	A2676	B2	C59
4155	A2622	B22	C1	4201	A2665	B21	C41	4247	A2676	B21	C1
4156	A2622	B22	C5	4202	A2665	B21	C59	4248	A2676	B21	C5
4157	A2622	B22	C41	4203	A2665	B22	C1	4249	A2676	B21	C41
4158	A2622	B22	C59	4204	A2665	B22	C5	4250	A2676	B21	C59
4159	A2631	B1	C1	4205	A2665	B22	C41	4251	A2676	B22	C1
4160	A2631	B1	C5	4206	A2665	B22	C59	4252	A2676	B22	C5
4161	A2631	B1	C41	4207	A2670	B1	C1	4253	A2676	B22	C41
4162	A2631	B1	C59	4208	A2670	B1	C5	4254	A2676	B22	C59
4163	A2631	B2	C1	4209	A2670	B1	C41	4255	A2677	B1	C1
4164	A2631	B2	C5	4210	A2670	B1	C59	4256	A2677	B1	C5
4165	A2631	B2	C41	4211	A2670	B2	C1	4257	A2677	B1	C41
4166	A2631	B2	C59	4212	A2670	B2	C5	4258	A2677	B1	C59
4167	A2631	B21	C1	4213	A2670	B2	C41	4259	A2677	B2	C1
4168	A2631	B21	C5	4214	A2670	B2	C59	4260	A2677	B2	C5
4169	A2631	B21	C41	4215	A2670	B21	C1	4261	A2677	B2	C41
4170	A2631	B21	C59	4216	A2670	B21	C5	4262	A2677	B2	C59

【0129】

【表62】

4263	A2677	B21	C1		4304	A2712	B1	C5		4345	A2724	B21	C41
4264	A2677	B21	C5		4305	A2712	B1	C41		4346	A2724	B21	C59
4265	A2677	B21	C41		4306	A2712	B1	C59		4347	A2724	B22	C1
4266	A2677	B21	C59		4307	A2712	B2	C1		4348	A2724	B22	C5
4267	A2677	B22	C1		4308	A2712	B2	C5		4349	A2724	B22	C41
4268	A2677	B22	C5		4309	A2712	B2	C41		4350	A2724	B22	C59
4269	A2677	B22	C41		4310	A2712	B2	C59		4351	A2733	B1	C1
4270	A2677	B22	C59		4311	A2712	B21	C1		4352	A2733	B1	C5
4271	A2682	B1	C1		4312	A2712	B21	C5		4353	A2733	B1	C41
4272	A2682	B1	C5		4313	A2712	B21	C41		4354	A2733	B1	C59
4273	A2682	B1	C41		4314	A2712	B21	C59		4355	A2733	B2	C1
4274	A2682	B1	C59		4315	A2712	B22	C1		4356	A2733	B2	C5
4275	A2682	B2	C1		4316	A2712	B22	C5		4357	A2733	B2	C41
4276	A2682	B2	C5		4317	A2712	B22	C41		4358	A2733	B2	C59
4277	A2682	B2	C41		4318	A2712	B22	C59		4359	A2733	B21	C1
4278	A2682	B2	C59		4319	A2719	B1	C1		4360	A2733	B21	C5
4279	A2682	B21	C1		4320	A2719	B1	C5		4361	A2733	B21	C41
4280	A2682	B21	C5		4321	A2719	B1	C41		4362	A2733	B21	C59
4281	A2682	B21	C41		4322	A2719	B1	C59		4363	A2733	B22	C1
4282	A2682	B21	C59		4323	A2719	B2	C1		4364	A2733	B22	C5
4283	A2682	B22	C1		4324	A2719	B2	C5		4365	A2733	B22	C41
4284	A2682	B22	C5		4325	A2719	B2	C41		4366	A2733	B22	C59
4285	A2682	B22	C41		4326	A2719	B2	C59		4367	A2738	B1	C1
4286	A2682	B22	C59		4327	A2719	B21	C1		4368	A2738	B1	C5
4287	A2707	B1	C1		4328	A2719	B21	C5		4369	A2738	B1	C41
4288	A2707	B1	C5		4329	A2719	B21	C41		4370	A2738	B1	C59
4289	A2707	B1	C41		4330	A2719	B21	C59		4371	A2738	B2	C1
4290	A2707	B1	C59		4331	A2719	B22	C1		4372	A2738	B2	C5
4291	A2707	B2	C1		4332	A2719	B22	C5		4373	A2738	B2	C41
4292	A2707	B2	C5		4333	A2719	B22	C41		4374	A2738	B2	C59
4293	A2707	B2	C41		4334	A2719	B22	C59		4375	A2738	B21	C1
4294	A2707	B2	C59		4335	A2724	B1	C1		4376	A2738	B21	C5
4295	A2707	B21	C1		4336	A2724	B1	C5		4377	A2738	B21	C41
4296	A2707	B21	C5		4337	A2724	B1	C41		4378	A2738	B21	C59
4297	A2707	B21	C41		4338	A2724	B1	C59		4379	A2738	B22	C1
4298	A2707	B21	C59		4339	A2724	B2	C1		4380	A2738	B22	C5
4299	A2707	B22	C1		4340	A2724	B2	C5		4381	A2738	B22	C41
4300	A2707	B22	C5		4341	A2724	B2	C41		4382	A2738	B22	C59
4301	A2707	B22	C41		4342	A2724	B2	C59					
4302	A2707	B22	C59		4343	A2724	B21	C1					
4303	A2712	B1	C1		4344	A2724	B21	C5					

【0130】

【表 6 3】

No.	A	B	C								
5151	A3883	B1	C1	5194	A3885	B21	C59	5238	A3888	B2	C59
5152	A3883	B1	C5	5195	A3885	B22	C1	5239	A3888	B21	C1
5153	A3883	B1	C41	5196	A3885	B22	C5	5240	A3888	B21	C5
5154	A3883	B1	C59	5197	A3885	B22	C41	5241	A3888	B21	C41
5155	A3883	B2	C1	5198	A3885	B22	C59	5242	A3888	B21	C59
5156	A3883	B2	C5	5199	A3886	B1	C1	5243	A3888	B22	C1
5157	A3883	B2	C41	5200	A3886	B1	C5	5244	A3888	B22	C5
5158	A3883	B2	C59	5201	A3886	B1	C41	5245	A3888	B22	C41
5159	A3883	B21	C1	5202	A3886	B1	C59	5246	A3888	B22	C59
5160	A3883	B21	C5	5203	A3886	B2	C1	5247	A3889	B1	C1
5161	A3883	B21	C41	5204	A3886	B2	C5	5248	A3889	B1	C5
5162	A3883	B21	C59	5205	A3886	B2	C41	5249	A3889	B1	C41
5163	A3883	B22	C1	5206	A3886	B2	C59	5250	A3889	B1	C59
5164	A3883	B22	C5	5207	A3886	B21	C1	5251	A3889	B2	C1
5165	A3883	B22	C41	5208	A3886	B21	C5	5252	A3889	B2	C5
5166	A3883	B22	C59	5209	A3886	B21	C41	5253	A3889	B2	C41
5167	A3884	B1	C1	5210	A3886	B21	C59	5254	A3889	B2	C59
5168	A3884	B1	C5	5211	A3886	B22	C1	5255	A3889	B21	C1
5169	A3884	B1	C41	5212	A3886	B22	C5	5256	A3889	B21	C5
5170	A3884	B1	C59	5213	A3886	B22	C41	5257	A3889	B21	C41
5171	A3884	B2	C1	5214	A3886	B22	C59	5258	A3889	B21	C59
5172	A3884	B2	C5	5215	A3887	B1	C1	5259	A3889	B22	C1
5173	A3884	B2	C41	5216	A3887	B1	C5	5260	A3889	B22	C5
5174	A3884	B2	C59	5217	A3887	B1	C41	5261	A3889	B22	C41
5175	A3884	B21	C1	5218	A3887	B1	C59	5262	A3889	B22	C59
5176	A3884	B21	C5	5219	A3887	B2	C1	5263	A3890	B1	C1
5177	A3884	B21	C41	5220	A3887	B2	C5	5264	A3890	B1	C5
5178	A3884	B21	C59	5221	A3887	B2	C41	5265	A3890	B1	C41
5179	A3884	B22	C1	5222	A3887	B2	C59	5266	A3890	B1	C59
5180	A3884	B22	C5	5223	A3887	B21	C1	5267	A3890	B2	C1
5181	A3884	B22	C41	5224	A3887	B21	C5	5268	A3890	B2	C5
5182	A3884	B22	C59	5225	A3887	B21	C41	5269	A3890	B2	C41
5183	A3885	B1	C1	5226	A3887	B21	C59	5270	A3890	B2	C59
5184	A3885	B1	C5	5227	A3887	B22	C1	5271	A3890	B21	C1
5185	A3885	B1	C41	5228	A3887	B22	C5	5272	A3890	B21	C5
5186	A3885	B1	C59	5229	A3887	B22	C41	5273	A3890	B21	C41
5187	A3885	B2	C1	5230	A3887	B22	C59	5274	A3890	B21	C59
5188	A3885	B2	C5	5231	A3888	B1	C1	5275	A3890	B22	C1
5189	A3885	B2	C41	5232	A3888	B1	C5	5276	A3890	B22	C5
5190	A3885	B2	C59	5233	A3888	B1	C41	5277	A3890	B22	C41
5191	A3885	B21	C1	5234	A3888	B1	C59	5278	A3890	B22	C59
5192	A3885	B21	C5	5235	A3888	B2	C1				
5193	A3885	B21	C41	5236	A3888	B2	C5				
				5237	A3888	B2	C41				

[0 1 3 1].

本発明のPPARアゴニスト用医薬組成物はPPARの関与する疾患全般に有効に作用するが、特に高脂血症、異脂肪症、脂質代謝異常、低HDL症、高LDL症、高VLDL

症、高TG症、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肥満、神経性多食症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血圧、シンドロームX、虚血性疾患、炎症、アレルギー性疾患（炎症性大腸炎、慢性関節リウマチ、慢性睥炎、多発性硬化症、糸球体硬化症、乾癬、湿疹等）、骨粗しょう症、不妊、癌（乳癌、結腸癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌等）、アルツハイマー症、パーキンソン症、バセドウ氏病の予防および／または治療に対して有効である。特に、PPARアゴニスト活性を有する本発明化合物のうち、PPAR $\delta$ 選択的アゴニスト活性を有する化合物は、高いHDL上昇作用が期待できること、副作用が軽減され得ること等の理由から優れた医薬品となり得る。

[0 1 3 2]

本発明化合物をPPARアゴニスト用医薬組成物として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、バッカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができます。本発明化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0133]

本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿润剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。

[0134]

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、経口投与の場合には嬌味剤、芳香剤等を加えても良い。

[0 1 3 5]

本発明化合物のPPARアゴニスト用医薬組成物としての投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0 1 3 6]

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

[0137]

- 実施例

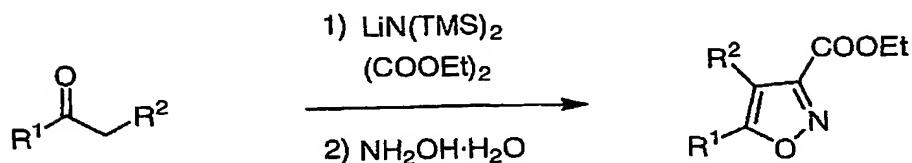
実施例中、各略語の意味は以下の通りである。

M e	メチル
E t	エチル
n B u	n-アブチル
t B u	t e r t -アブチル
n P r	n-プロピル
P h	フェニル
B n	ベンジル

A c	アセチル
M s	メタンスルホニル
T M S	トリメチルシリル
P C C	ピリジニウムクロロクロメート
C D I	1, 1' -カルボニルジイミダゾール
D B U	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセーベン
D M E	1, 2-ジメトキシエタン
D P M	ジフェニルメチル
T B S	3-tert-ブチルジメチルシリル
T F M P	4-トリフルオロメチルフェニル

【0138】

【化15】



## 参考例 1

5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル ( $R^1 = \text{TFMP}$ ,  $R^2 = \text{H}$ , 1-1-1)

乾燥エーテル 60 ml にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 15 ml を加え、内温-70℃以下に冷却し、4-トリフルオロメチルアセトフェノン 2.82 g のエーテル 15 ml 溶液を内温-65℃以下に保ち 6 分間で滴下した。その後バスを除き室温で 17 時間攪拌し反応液にエーテル 100 ml を加え氷冷、析出した結晶を濾過しピルベーントのリチウム塩を第1晶として 2.9 g 得、さらに濾液を濃縮しエーテルで希釈し氷冷することで第2晶を 610 mg 得た。このリチウム塩 3.5 g にエタノール 35 ml、塩酸ヒドロキシルアミン 1.22 g を加え 20 時間還流した。溶媒留去後、水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:1) で溶出し、標記化合物を無色結晶として 2.55 g 得た。収率 60%

【0139】

(1-1-2) ~ (1-1-4) も同様に合成した。

【0140】

【表64】

No	$R^1$	$R^2$	NMR
1-1-1	TFMP	H	1.46(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.49(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.04(1H, s), 7.77(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.95(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$ )
1-1-2	TFMP	Me	1.46(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.47(3H, s), 4.49(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.78(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$ )
1-1-3	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	1.45(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.48(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, s), 7.47(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$ )
1-1-4	ピリジン-4-イル	H	1.46(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.50(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.68(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.79(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ )

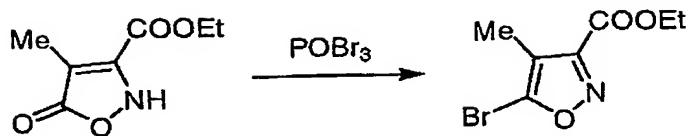
## 【0141】

## 参考例 2

5-ブロモ-4-メチル-1-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1-2-1)

## 【0142】

## 【化16】



4-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル 6. 4.5 g と オキシ臭化リン 5.4.0 g の混合物にトリエチルアミン 5.3 ml を加え、80℃で2時間攪拌した。その後反応液を氷中に注ぎ、エーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1:8）で溶出し、標記化合物を薄黄色の油状物として 7.36 g 得た。収率 80%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.43(3H, t, J=7.2Hz), 2.19(3H, s), 4.45(2H, q, J=7.2Hz).

## 【0143】

## 【化17】



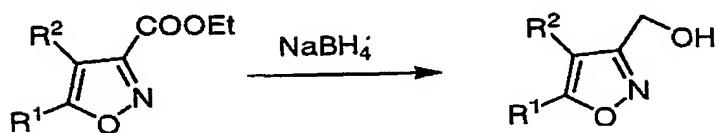
## 参考例3

4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル (R<sup>1</sup>=TFMP、1-1-2)

化合物 (1-2-1) 2.43 mg を DME 6 ml に溶解し、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 2.85 mg、炭酸カリウム 4.20 mg、PdC<sub>12</sub> (dppf) 8.1 mg を加え、100℃で7時間攪拌した。その後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1:8）で溶出し、標記化合物を無色の結晶として 2.39 mg 得た。収率 80%。

## 【0144】

## 【化18】



## 参考例4

[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イル] メタノール (R<sup>1</sup>=TFMP、R<sup>2</sup>=H、2-1-1)

5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特ル (1-1-1) 1.0 g をメタノール 1.5 ml に溶解し、氷冷水下、水素化ホウ素ナトリウム 3.58 mg を加え、5分後室温に戻し更に2時間攪拌した。反応液に 10℃以下で 1 M 塩酸を加え弱酸性とした後、減圧下溶媒を留去、残留液に水を加えクロロホルムで抽出。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1:8）で溶出し、標記化合物を結晶として 8.20 mg (収率 96%) 得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、融点 111-113℃ の結晶を得た。

## 【0145】

(2-1-2) ~ (2-1-9) も同様に合成した。

## 【0146】

【表65】

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
2-1-1	TFMP	H	2.04(1H, t, J=6.0Hz), 4.85(1H, d, J=6.0Hz), 6.70(1H, s), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz)
2-1-2	TFMP	Me	1.97(1H, t, J=6.6Hz), 4.80(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.85(2H, d, J=8.4Hz)
2-1-3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	4.82(2H, s), 6.58(1H, s), 7.50(2H, d, J=8.7Hz), 7.72(2H, d, J=8.7Hz)
2-1-4	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Et	1.25(3H, t, J=7.2Hz), 2.68(2H, q, J=7.2Hz), 4.80(2H, s), 7.47(2H, d, J=8.4Hz), 7.63(2H, d, J=8.4Hz)
2-1-5	Me	H	2.30(1H, s), 2.42(3H, d, J=0.6Hz), 4.71(2H, s), 6.04(1H, q, J=0.6Hz)
2-1-6	Et	H	1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.23(1H, s), 2.77(2H, qd, J=7.5, 0.6Hz), 4.72(2H, s), 6.04(1H, t, J=0.6Hz)
2-1-7	Br	Me	2.03(3H, s), 2.06(1H, brt, J=7.5Hz), 4.73(2H, d, J=5.7Hz)
2-1-8	モルホリン-4-イル	Me	1.98(3H, s), 3.35-3.38(4H, m), 3.78-3.82(4H, m), 4.60(2H, s)
2-1-9	ピリジン-4-イル	H	2.20(1H, brs), 4.85(2H, s), 6.81(1H, s), 7.65(2H, d, J=6.0Hz), 8.75(2H, d, J=6.0Hz)

【0147】

【化19】



## 参考例 5

## 第1工程 保護

3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール (R<sup>1</sup>=TFMP、R<sup>2</sup>=H、2-2-1-1) [5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イル] メタノール (2-1-1) 8.31g、tert-ブチルジメチルシリルクロライド 5.67g、イミダゾール 3.49g、塩化メチレン 160mL の混合物を 2 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:9) で溶出し、標記化合物を無色結晶として 11.5g 得た。収率 94%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.14(6H, s), 0.94(9H, s), 4.82(2H, s), 6.68(1H, s), 7.73(2H, d, J=8.4 Hz), 7.91(2H, d, J=8.4 Hz).

【0148】

## 第2工程 4位修飾

## (リチオ化法)

TBS 体 → R<sup>1</sup>=TFMP、R<sup>2</sup>=Br  
 4-ブロモ-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール (2-2-2-1)  
 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール (2-2-1-1) 9.50g をテトラヒドロフラン 190mL に溶解した。この溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.57M) を -78°C

で15分かけて滴下した。-78℃で70分間攪拌後、臭素9.36gを10分かけて滴下した。-78℃で2時間攪拌後、室温まで昇温し10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を黄色の油状物として11.6g得た。収率100%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.16(6H, s), 0.94(9H, s), 4.81(2H, s), 7.77(2H, d, J=8.1 Hz), 8.18(2H, d, J=8.1 Hz).

### 【0149】

(クロスカップリング法)

TBS体、R<sup>2</sup>=Br→R<sup>1</sup>=TFMP, R<sup>2</sup>=ベンジル  
4-ベンジル-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール(2-2-2-2)

亜鉛196mgをテトラヒドロフラン2mlに懸濁し、1,2-ジプロモエタン28mgを加えて5分間、クロロトリメチルシラン16mgを加えて5分間攪拌した。ベンジルプロマイド376mgをテトラヒドロフラン4mlに溶解し、これを反応液に滴下した。30分間還流後、反応液を4-ブロモ-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール(2-2-2-1)376mg、酢酸パラジウム11mg、トリシクロヘキシルホスфин(14mg、テトラヒドロフラン4ml)の混合液に滴下し30分間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン(1:50)で溶出し、標記化合物を黄色結晶として358mg得た。収率80%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.03(6H, s), 0.86(9H, s), 4.13(2H, s), 4.66(2H, s), 7.14-7.31(5H, m), 7.67(2H, d, J=8.4 Hz), 7.76(2H, d, J=8.4 Hz).

### 【0150】

第3工程 脱保護

4-ベンジル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イル]メタノール(R<sup>1</sup>=TFMP, R<sup>2</sup>=Bn, 2-2-3-1)

4-ベンジル-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール(2-2-2-2)358mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解し、tert-ア-ブチルアンモニウムフルオライド0.88ml(1Mテトラヒドロフラン溶液)を加えた。室温で1時間攪拌後、水を加え反応を停止した。

酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン(1:3)で溶出し、標記化合物を無色結晶として207mg得た。収率78%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.10(2H, s), 4.62(2H, s), 7.15-7.34(5H, m), 7.70(2H, d, J=8.7Hz), 7.77(2H, d, J=8.7Hz).

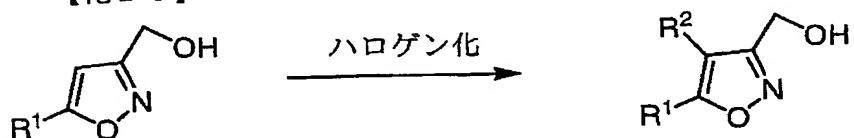
### 【0151】

(2-2-3-2)～(2-2-3-4)も同様に合成した。

### 【0152】

【表66】

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	第2工程	NMR
2-2-3-1	TFMP	Bn	クロスカッ プリング法	0.03(6H,s), 0.86(9H,s), 4.13(2H,s), 4.66(2H,s), 7.1 4-7.31(5H,m), 7.67(2H,d,J=8.4Hz), 7.76(2H,d,J=8.4Hz)
2-2-3-2	TFMP	Br	リチオ化法	2.15(1H,brs), 4.82(2H,s), 7.49(2H,d,J=8.7Hz), 7. 98(2H,d,J=8.7Hz)
2-2-3-3	TFMP	CH O	リチオ化法	3.74(1H,t,J=7.5Hz), 4.89(2H,d,J=7.5Hz), 7.88(2 H,d,J=8.1Hz), 7.95(2H,d,J=8.1Hz), 10.10(1H,s)
2-2-3-4	TFMP	SPh	リチオ化法	0.04(6H,s), 0.85(9H,s), 4.74(2H,s), 7.11- 7.26(5H,m), 7.70(2H,d,J=8.7Hz), 8.22(2H,d,J=8. 7Hz)

【0153】  
【化20】

## 参考例 6

[4-ブロモ-5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イル] メタノール  
(R<sup>1</sup>=4-C1-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-、R<sup>2</sup>=Br、2-3-1)  
[5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イル] メタノール (2-1-  
3) 2.51g と塩化メチレン 25mL の溶液に、氷冷下 N-ブロムコハク酸イミド 2.  
16g を加え、30分攪拌後、更に常温で 16 時間反応した。反応液をクロロホルムで希  
釈した後、氷水下 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。水洗、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロ  
マトに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:2) で溶出し、標記化合物を結晶として 1.4  
1g 得た。収率 49 %

【0154】  
(2-3-2) および (2-3-3) はハロゲン化剤として一塩化ヨウ素を用い、同様  
に合成した。

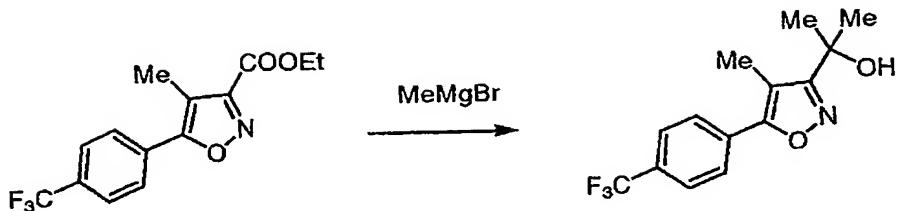
## 【0155】

## 【表67】

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR
2-3-1	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Br	2.18(1H,t,J=6.6Hz), 4.82(2H,d,J=6.6Hz), 7.49(2H,d,J=8.7Hz), 7.98(2H,d,J=8.7Hz)
2-3-2	Me	I	2.11(1H,t,J=6.6Hz), 2.47(3H,s), 4.69(2H,d,J=6.6Hz)
2-3-3	Et	I	1.30(3H,t,J=7.5Hz), 2.82(2H,q,J=7.5Hz), 4.70(2H,s)

## 【0156】

【化21】



### 参考例 7

2-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-3-イル]-プロパン-2-オール(2-4-1)

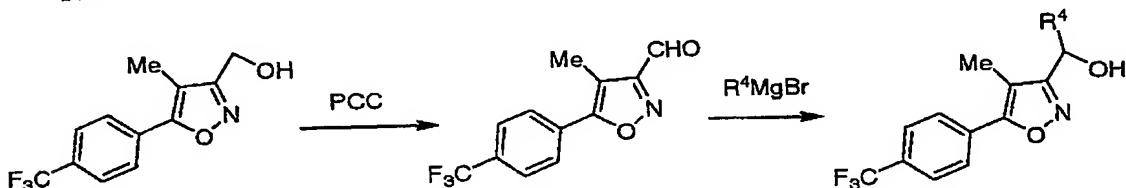
ル」—プロパン—2-オール (2-4-1) —イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエ  
5-(4-トリフルオロメチルフェニル) 1.03 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷-メタ  
ステル (1-1-2) 1.03 g を加え、反応液を室温に戻し  
ノール冷却下、1 M メチルマグネシウムプロミド 7.3 ml を加え、反応液を室温に戻し  
て 24 時間攪拌した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで  
抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得ら  
れた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:4) で溶出し、無色  
の結晶を得た。これをエーテル-ヘキサンより再結晶し標記化合物を 738 mg 得た。収  
率 75 %

融点 126-127℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.71 (6H, s), 2.38 (3H, s), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz).

[0157]

[化22]



### 参考例 8

第1工程 酸化

第1工種 故障  
4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-カルハル  
デヒド(2-5-1-1) 清解: ハルゼニウムイ

化合物(2-1-2) 4.88 gを塩化メチレン200 mlに溶解し、ビリジニウムクロロクロメート8.30 gを加え、室温下22時間攪拌した。その後反応液をシリカゲル濾過し、クロロホルムで洗浄後、濾液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン(1:4)で溶出し、無色の結晶を得た。これをヘキサンより再結晶し標記化合物を4.14 g得た。収率86%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 7.79 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.1 Hz), 10.23 (1H, s).

-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

## 【0158】 第3工程 アルキル化

第2工程 アルキル化  
 1-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1イソキサゾール-3-イ  
 ル]-プロパン-1-オール ( $R^4 = E$  t, 2-5-2-1)

ル」—クロハニー—1—オール (K-101) 765 mg を無水テトラヒドロフラン 2  
0 ml に溶解し、-70℃で 1M エチルマグネシウムプロマイド 3.2 ml を加え、さら  
に 1.5 時間攪拌した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル  
で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得  
られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン (1:3) で溶出し、標

記化合物を無色の結晶として 3.45 mg 得た。収率 4.0 %

## 【0159】

同様に (2-5-2-2) を合成した。

## 【0160】

【表68】

No	R <sup>4</sup>	NMR
2-5-2-1	Et	1.05(3H,t,J=7.5Hz), 1.92-2.04(2H,m), 2.30(3H,s), 4.83 (1H,t,J=6.6Hz), 7.75(2H,t,J=8.4Hz), 7.83(2H,d,J=8.4Hz)
2-5-2-2	4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.03(3H,s), 6.03(1H,s), 7.05-7.11(2H,m), 7.42- 7.47(2H,m), 7.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.79(2H,d,J=8.4Hz)

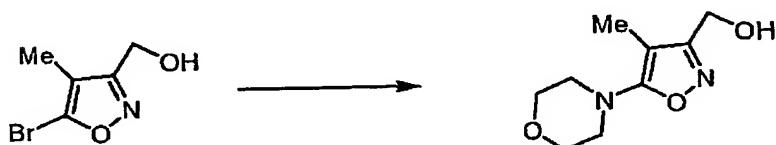
## 【0161】

## 参考例9

(4-メチル-5-モルホリン-4-イル-イソキサゾール-3-イル) -メタノール (2-6-1)

## 【0162】

【化23】

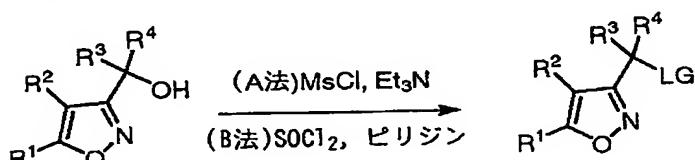


化合物 (2-1-7) 1.66 g をモルホリン 5 ml に溶解し、140℃で2時間攪拌した。その後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン (2:1) で溶出し、標記化合物を薄黄色の結晶として 1.14 g 得た。収率 6.6 %

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.98(3H,s), 3.35-3.38(4H,m), 3.78-3.82(4H,m), 4.60(2H,s).

## 【0163】

【化24】



## 参考例10 A法 (LG = OMs)

メタンスルホン酸 4-ホルミル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルエステル (R<sup>1</sup>=TFMP, R<sup>2</sup>=CHO, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>=H, 3-1-1-1)

化合物 (2-2-4-2) 1.79 g を塩化メチレン 30 ml に懸濁し、氷冷下メタンスルホニルクロライド 0.61 ml、トリエチルアミン 1.38 ml を加え、1時間攪拌した。その後反応液に水を加え、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、クロロホルムで溶出し、無色の結晶を得た。これにヘキサンを加えて粉碎後濾取し、標記化合物を無色の結晶として 2.21 g 得た。融点 129-130℃ 収率 9.6 %

## 【0164】

同様に (3-1-1-2) を合成した。

## 【0165】

【表69】

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR
3-1-1-1	TFMP	CHO	3.21(3H,s), 5.58(2H,s), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 8.01(2H,d,J=8.4Hz), 10.14(1H,s)
3-1-1-2	モルホリ ン-4- イル	Me	2.01(3H,s), 3.05(3H,s), 3.38-3.41(2H,m), 3.79-3.82(2H,m), 5.16(2H,s)

## 【0166】

参考例11 B法 (LG=C1)

3-クロロメチル-5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール (R<sup>1</sup>=4-C1-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、R<sup>2</sup>=H、R<sup>3</sup>=H、R<sup>4</sup>=H、3-1-2-1)

[5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イル]-メタノール (2-1-3) 1.73g、クロロホルム 30ml の溶液に塩化チオニル 2.1g を加え、冰冷下  
 ピリジン 630mg とクロロホルム 2ml の溶液を 3 分で滴下。室温で 5 時間攪拌した。  
 反応後減圧下溶媒を留去。残渣にクロロホルムと水を加えて抽出。有機層は水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに  
 付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:1) で溶出し、標記化合物を結晶として 1.72g 得  
 た。収率 92%

## 【0167】

同様に (3-1-2-2) ~ (3-1-2-15) の化合物を合成した。

## 【0168】

【表70】

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	NMR
3-1-2-1	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H,H	4.64(2H,s), 6.63(1H,s), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 7.73(2H,d,J=8.4Hz)
3-1-2-2	TFMP	H	H,H	4.66(2H,s), 6.45(1H,s), 7.75(2H,d,J=9.0Hz), 7.91(2H,d,J=9.0Hz)
3-1-2-3	TFMP	Me	H,H	2.33(3H,s), 4.65(2H,s), 7.76(2H,d,J=8.7Hz), 7.85(2H,d,J=8.7Hz)
3-1-2-4	TFMP	CHO	H,H	4.89(2H,s), 7.87(2H,d,J=8.7Hz), 8.03(2H,d,J=8.7Hz), 10.17(1H,s)
3-1-2-5	TFMP	Me	H,Et	1.15(3H,t,J=7.5Hz), 2.30(2H,qd,J=7.5,7.5Hz), 4.93(1H,t,J=6.6Hz), 7.76(2H,t,J=8.4Hz), 7.83(2H,d,J=8.4Hz)
3-1-2-6	TFMP	Me	H,4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.14(3H,s), 6.62(1H,s), 7.07-7.13(2H,m), 7.50-7.55(2H,m), 7.75(2H,d,J=8.4Hz), 7.81(2H,d,J=8.4Hz)
3-1-2-7	TFMP	SPh	H,H	4.55(2H,s), 7.13-7.27(5H,m), 7.73(2H,d,J=8.7Hz), 8.25(2H,d,J=8.7Hz)
3-1-2-8	TFMP	Bn	H,H	4.15(2H,s), 4.41(2H,s), 7.15-7.35(5H,m), 7.71(2H,d,J=8.7Hz), 7.78(2H,d,J=8.7Hz)
3-1-2-9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H,H	4.64(2H,s), 6.63(1H,s), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 7.73(2H,d,J=8.4Hz)
3-1-2-10	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Br	H,H	4.46(2H,s), 7.50(2H,d,J=8.7Hz), 7.99(2H,d,J=8.7Hz)
3-1-2-11	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Et	H,H	1.28(3H,t,J=7.5Hz), 2.72(2H,q,J=7.5Hz), 4.64(2H,s), 7.47(2H,d,J=8.4Hz), 7.65(2H,d,J=8.4Hz)
3-1-2-12	Br	Me	H,H	2.06(3H,s), 4.56(2H,s)
3-1-2-13	ピリジン-4-イル	H	H,H	4.66(2H,s), 6.85(1H,s), 7.67(2H,d,J=6.0Hz), 8.77(2H,d,J=6.0Hz)
3-1-2-14	Me	I	H,H	2.49(3H,s), 4.53(2H,s)
3-1-2-15	Et	I	H,H	1.31(3H,t,J=7.5Hz), 2.83(2H,q,J=7.5Hz), 4.53(2H,s)

## 【0169】

参考例12

[3-クロロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-4-イル]-メタノール(3-2-1)

## 【0170】

## 【化25】

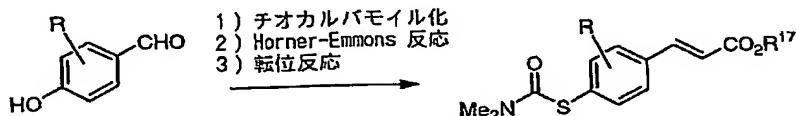


3-クロロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-4-イル  
出証特2004-3122706

カルバルデヒド（3-1-2-4）203mgとメタノール5mlの溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム21mgを加え室温にて2時間攪拌した。反応後減圧下溶媒を留去。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後残渣に水を加えクロロホルムで抽出。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1:3）で溶出し、標記化合物を結晶として210mg得た。収率87%

## 【0171】

## 【化26】



## 参考例13

## 第一工程 チオカルバモイル化

ジメチルチオカルバミン酸 2-フルオロ-4-ホルミルフェニルエステル ( $R=3\text{-F}$ 、 $R^{17}=\text{Me}$ 、4-1-1)

3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド5.00g、N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド5.29g、トリエチルアミン4.33g、N,N-ジメチルアミノピリジン436mg、ジオキサン50mlの混合物を3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物を褐色結晶として7.05g得た。収率71%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.39(3H, s), 3.47(3H, s), 7.27(7.35(1H, m), 7.67(7.74(2H, m), 9.97(1H, s).

## 【0172】

## 第2工程 Horner-Emmons 反応

3-(4-ジメチルチオカルバモイルオキシ-3-フルオロフェニル) アクリル酸 メチルエステル ( $R=3\text{-F}$ 、 $R^{17}=\text{Me}$ 、5-1-1)

ジメチルチオカルバミン酸 2-フルオロ-4-ホルミルフェニルエステル (4-1-1) 7.05g、ジメチルホスホノ酢酸メチル5.89g、塩化リチウム1.57g、ジメチルホルムアミド70mlの混合物に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン5.16gを加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物を褐色結晶として7.50g得た。収率86%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.37(3H, s), 3.46(3H, s), 3.81(3H, s), 6.39(1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.12(1H, m), 7.30(7.35(2H, m), 7.63(1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ).

## 【0173】

## 第3工程 転位反応

3-(4-ジメチルカルバモイルスルファニル-3-フルオロフェニル) アクリル酸 メチルエステル ( $R=3\text{-F}$ 、 $R^{17}=\text{Me}$ 、6-1-1)

3-(4-ジメチルチオカルバモイルオキシ-3-フルオロフェニル) アクリル酸 メチルエステル (5-1-1) 7.00gとジフェニルエーテルの混合物を265°Cで30分間攪拌した。反応液を室温に冷却後、シリカゲルクロマトに付し、クロロホルムで溶出し、標記化合物を無色結晶として7.00g得た。収率100%

## 【0174】

同様に (6-1-2) ~ (6-1-17) を合成した。

## 【0175】

【表 71】

No	R	R <sup>17</sup>	NMR
6-1-1	3-F	Me	3.04(3H,br), 3.13(3H,br), 3.82(3H,s), 6.45(1H,d,J=16.2Hz), 7.26-7.31(2H,m), 7.48-7.53(1H, m), 7.64(1H, d, J=16.2 Hz)
6-1-2	3-OMe	Me	2.95-3.20(6H,m), 3.82(3H,s), 3.90(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 6.95-7.18(2H,m), 7.48(1H,d,J=7.8Hz), 7.67(1H, d, J=16.2 Hz)
6-1-3	2-OMe	Me	2.96-3.18(6H,m), 3.80(3H,s), 3.89(3H,s), 6.53(1H,d,J=16.2Hz), 7.06-7.13(2H,m), 7.49(1H,d,J=8.1Hz), 7.96(1H, d, J=16.2 Hz)
6-1-4	3-Br, 5-OMe	Me	2.90-3.30(6H,m), 3.82(3H,s), 3.89(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 7.26(1H,brs), 7.48(1H,brs), 7.59(1H, d, J=15.9 Hz)
6-1-5	2-OMe, OMe	6-	2.90-3.20(6H,m), 3.79(3H,s), 3.88(6H,s), 6.73(2H,s) 6.88(1H, d, J=16.2 Hz), 8.08(1H, d, J=16.2 Hz)
6-1-6	3-OEt	Me	1.34(3H,t,J=6.9Hz), 1.43(3H,t,J=6.6Hz), 2.90- 3.30(6H,m), 4.12(2H,q,J=6.9Hz), 4.27(2H,q,J=7.2Hz), 6.43(1H,d,J=15.9Hz) 7.04(1H,d,J=1.5Hz), 7.12(1H,dd,J=7.8Hz,1.8 Hz), 7.48(1H,d,J=7.8Hz) 7.64(1H, d, J=15.9 Hz)
6-1-7	3-Br	Me	2.95-3.23(6H,m), 3.81(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 7.45(1H,dd,J=8.1Hz,2. 1Hz), 7.60(1H,d,J=16.2Hz), 7.6(1H,d,J=8.1Hz), 7.81(1H,J=2.1Hz)
6-1-8	3,5-diBr	Me	2.80-3.20(6H,m), 3.74(3H,s), 6.90(1H,d,J=15.9Hz), 7.60(1H,d,J=15.9Hz), 8.21(2H,s)
6-1-9	3Cl,5OMe	Me	2.90-3.30(6H,m), 3.82(3H,s), 3.90(3H,s), 6.45(1H,d,J=16.2Hz), 6.96(1H,d,J=1.5Hz), 7. 31(1H,d,J=1.5Hz), 7.60(1H, d, J=16.2Hz)
6-1-10	3-OMe, OMe	5-	2.85-3.35(6H,m), 3.82(3H,s), 3.89(6H,s), 6.46(1H,d,J=15.9Hz) 6.76(2H,s), 7.66(1H, d, J=15.9Hz)
6-1-11	2-Cl	Me	2.90-3.20(6H,m), 3.82(3H,s), 6.44(1H,d,J=15.9Hz), 7.36-7.60(2H,m), 7.60(1H,d,J=8.1Hz), 8.06(1H,J=16.2 Hz)
6-1-12	3-Br, 5-OEt	Me	1.42(3H,t,J=7.2Hz), 2.85-3.35(6H,m), 3.01(3H,s), 4.10(2H,q,J=7.2Hz), 6.43(1H,d,J=15.9Hz), 6.97(1H,brs), 7.46(1H,brs), 7.57 (1H, d, J=15.9 Hz)
6-1-13	2-F	Me	2.95-3.15(6H,m), 3.82(3H,s), 6.55(1H,d,J=16.5Hz), 7.26-7.38(2H,m), 7.52(1H,d,J=7.8Hz), 7.79(1H,J=16.2 Hz)
6-1-14	2-Me	Me	2.43(3H,s), 3.04(3H,br), 3.09(3H,br), 3.81(3H, s), 6.37(1H,d,J=15.9Hz), 7.33-7.35(2H,m), 7.54(1H,d,J=8.7Hz), 7.94(1Hm,d,J=15.9Hz)

【0176】

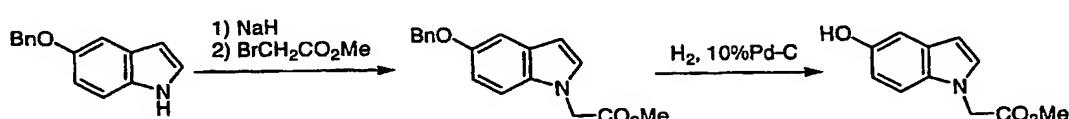
【表 72】

6-1-15	H	Me	3.06(6H,br), 3.81(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 7.51(4H,brs), 7.68(1H,d,J=15.9Hz)
6-1-16	2-Me, 3-OMe	Me	3.02(3H,Br), 3.12(3H,Br), 3.82(3H,s), 3.88(3H,s), 6.37(1H,d,J=15.9Hz), 7.07(1H,s), 7.32(1H,s), 7.92(1H,d,J=15.9Hz)
6-1-17	3-Cl	Me	3.05(3H,br), 3.13(3H,br), 3.81(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 7.40(1H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz), 7.58-7.63(3H,m)

## 【0177】

参考例 14 (5-ヒドロキシインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル

## 【化47】



## 第1工程

(5-ベンジルオキシインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル  
 5-ベンジルオキシインドール 446 mg のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に氷冷下水素化ナトリウム 88 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し、プロモ酢酸メチル 228 ml を加え 1 時間 30 分間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸、水を加え酢酸エチル 228 ml を加え 1 時間 30 分間攪拌した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト（酢酸エチル：ヘキサン (1 : 4) で溶出）精製し、標記化合物を 400 mg 得た。収率 68 %。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.74(3H,s), 4.82(2H,s), 5.10(2H,s), 6.47(1H,dd,J=0.6,3.3Hz), 6.94-7.50 (10H,m).

## 第2工程

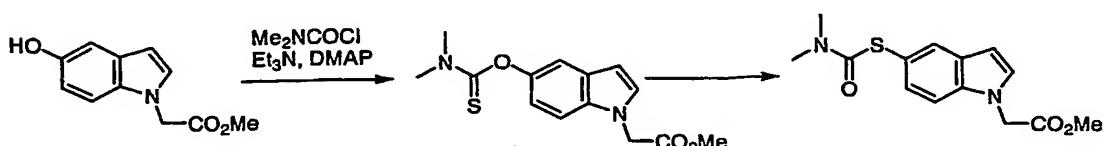
(5-ヒドロキシインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル  
 (5-ベンジルオキシインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル 400 mg のテトラヒドロフラン 5 ml -メタノール 5 ml 溶液に 10 % パラジウム炭素 120 mg を加え水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト（酢酸エチル：ヘキサン (2 : 3) で溶出）精製し、標記化合物を 256 mg 得た。収率 92 %。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.74(3H,s), 4.49(1H,s), 4.82(2H,s), 6.44(1H,d,J=3.0Hz), 6.79(1H,dd,J=2.7,9.0Hz), 7.04(1H,d,J=2.7Hz), 7.06(1H,d,J=3.0Hz), 7.10(1H,d,J=9.0Hz)

## 【0178】

参考例 15

(5-ジメチルカルバモイルスルファニルインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル

## 【化48】



## 第1工程

(5-ジメチルチオカルバモイルオキシンドール-1-イル) 酢酸メチルエステル  
(5-ヒドロキシインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル 7.24 mg、N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド 5.23 mg、トリエチルアミン 0.59 ml、N, N-ジメチルアミノピリジン 4.3 mg、ジオキサン 7 ml の混合物を 3 時間 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-メタノールで洗浄し、標記化合物を褐色結晶として 4.43 mg 得た。収率 43%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.37 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz).

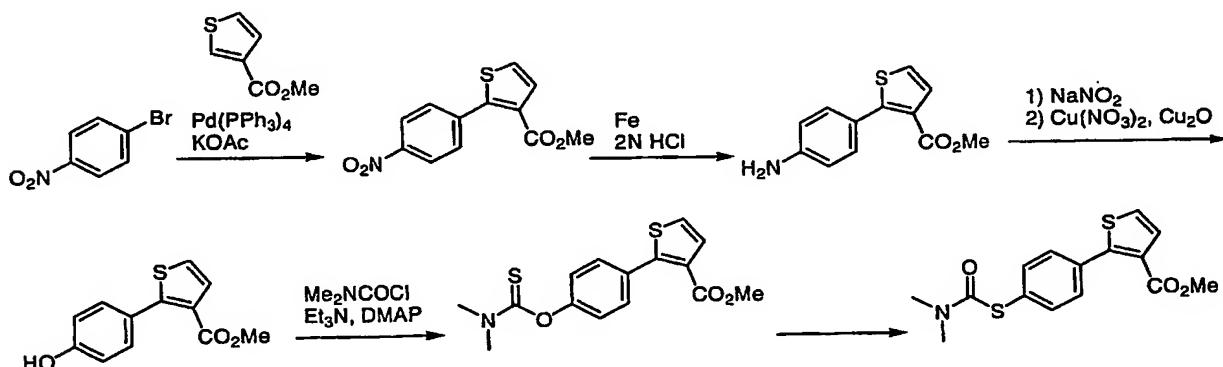
第2工程

[0179]

### 参考例 1 6

参考例 1 2-(4-ジメチルカルバモイルスルファニルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル

[化 4 9]



第1工程

2-(4-ニトロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル  
 4-ブロモニトロベンゼン 3.49 g、チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル 3.44 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.0、酢酸カリウム 2.54 g  
 トルエン 35 ml の混合物を 60 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト後（酢酸エチル：ヘキサン (1:6) で溶出）標記化合物を 2.78 g 得た。収率 61%。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.77(3H, s), 7.37(1H, d, J=5.4Hz), 7.56(1H, d, J=5.4Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz), 8.26(2H, d, J=9.0Hz).

第2工程

第2工程  
2-(4-アミノフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル  
鉄318mg、2規定塩酸95ml、2-(4-ニトロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル250mg、エタノール4.8ml-水1.2mlの混合物を15分間加熱還流した。反応液を冷却後濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルク

ロマト後（酢酸エチル：ヘキサン（1：2）で溶出）標記化合物を213mg得た。収率96%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.75(3H, s), 4.23(2H, brs), 6.73(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(1H, d, J=5.4Hz), 7.33(2H, d, J=8.7Hz), 7.46(1H, d, J=5.4Hz).

### 第3工程

2-(4-ヒドロキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル  
2-(4-アミノフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル 790mg の水  
90ml - 濃硫酸 5.3ml 懸濁液を-4℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム 237mg の水  
溶液 2.5ml を 5 分間で滴下した。-4℃で 40 分間攪拌後、硝酸銅 (II) 3.77g  
の水溶液 15ml、

酸化銅 (I) 822mg を加え同温度で 20 分、室温で 45 分間攪拌した。反応液に水を  
加え酢

酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下  
溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト後（酢酸エチル：ヘキサン（1：3  
）で溶出）標記化合物を 363mg 得た。収率 46%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.76(3H, s), 4.49(1H, brs), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.19(1H, d, J=5.7Hz), 7.39(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=5.7Hz).

### 第4工程

2-(4-ジメチルチオカルバモイルオキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチ  
ルエステル

2-(4-ヒドロキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル 530mg  
、N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド 336mg、トリエチルアミン 0.38ml  
、N,N-ジメチルアミノピリジン 28mg、ジオキサン 6ml の混合物を 5 時間攪拌した  
。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸  
マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-メタノ  
ールで洗浄し、標記化合物を褐色結晶として 632mg 得た。収率 87%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.36(3H, s), 3.48(3H, s), 3.74(3H, s), 7.11(2H, d, J=8.7Hz), 7.24  
(1H, d, J=5.4Hz), 7.50(1H, d, J=5.4Hz), 7.51(2H, d, J=8.7Hz).

### 第5工程

2-(4-ジメチルカルバモイルスルファニルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メ  
チルエステル

2-(4-ジメチルチオカルバモイルオキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸メチ  
ルエステル 660mg とジフェニルエーテル 6ml の混合物を 270℃で 1 時間 30 分間  
攪拌した。反応液を室温に冷却後、シリカゲルクロマト（酢酸エチル：ヘキサン（1：4  
）で溶出）に付し標記化合物を 601mg 得た。収率 91%

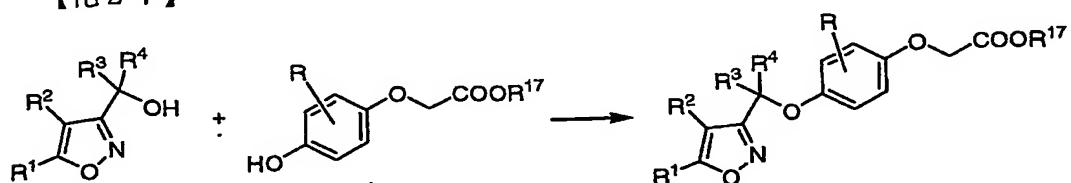
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.06(6H, brs), 3.74(3H, s), 7.25-7.55(6H, m).

### 【実施例 1】

【0180】

(α-1法)

【化27】



{2-メチル-4-[5-(4-トリフォロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-  
-イルメトキシ]フェノキシ}-酢酸メチルエステル (R<sup>1</sup>=TFMP、R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>

=H、R=2-Me、R<sup>17</sup>=Me、 $\alpha$ -1-1)

[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イル]メタノール [2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-クロロスルホニルフェノキシ)-1-酢酸メチルエステル] 266mg、4-(クロロスルホニルフェノキシ)-1-酢酸メチルエステル176mgとテトラヒドロフラン8mlに氷冷下、1,1'-ジ(アゾジカルボニル)ジペペリジン252mgを加え、ついで室温で20時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え有機層を分離。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン(1:2)で溶出し、標記化合物を無色結晶として270mg(収率64%)を得た。収率64

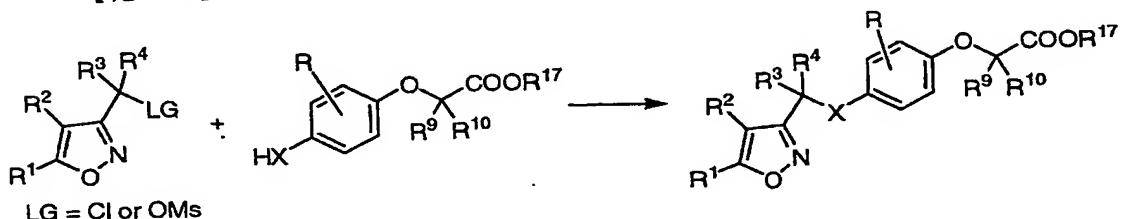
これを酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒で再結晶すると融点107-109℃の結晶が得られた。

### 【実施例2】

【0181】

( $\alpha$ -2法)

【化28】



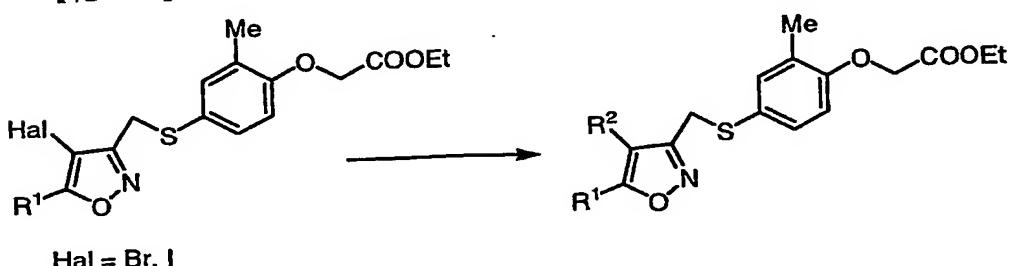
{2-メチル-4-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル ( $R^1=\text{TFMP}$ 、 $R^2=\text{H}$ )  
 $=R^3=R^4=\text{H}$ 、R=2-Me、 $R^9=R^{10}=\text{H}$ 、 $R^{17}=\text{Et}$ 、 $\alpha=2-1$ )  
=  $R^3=R^4=\text{H}$ 、R=2-Me、 $R^9=R^{10}=\text{H}$ 、 $R^{17}=\text{Et}$ 、 $\alpha=2-1$ )  
1-クロロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール (3-3-2-1) 277mg、(4-メルカブト-2-メチルフェノキシ)-酢酸エチルエチルエステル 255mgをアセトニトリル5mlに溶解し、炭酸セシウム740mgを加え、80℃で2時間加熱攪拌した。アセトニトリルを留去後、水を加え、クロロホルムで抽出、0℃で2時間加熱攪拌した。アセトニトリルを留去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残鈣和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン(1:6)で溶出し、無色の結晶を得た。これをエーテル-石油エーテルから再結晶し、標記化合物を無色の結晶として358mg得た。融点63-64℃ 収率75%

### 【実施例3】

【0182】

( $\alpha$ -3法)

【化29】



[2-メチル-4-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェノキシ]酢酸エチルエチルエステル (Hal=B r、 $R^1=\text{TFMP}$ 、 $R^2=4\text{-トリフルオロメチルベンジル}$ 、 $\alpha=3-8$ )  
亜鉛111mgをテトラヒドロフラン2mlに懸濁し、1,2-ジプロモエタン16m

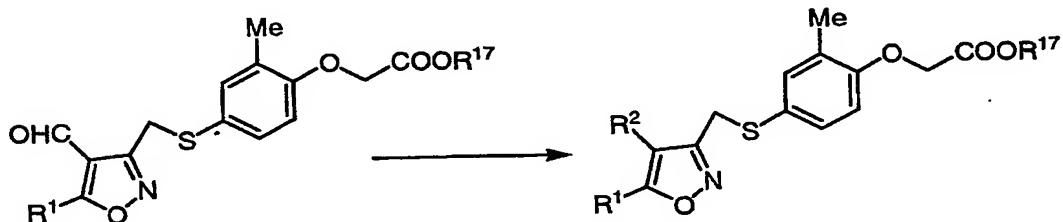
<sup>g</sup>を加えて5分間、クロロトリメチルシラン9mgを加えて5分間攪拌した。反応液にp-トリフルオロメチルベンジルプロミド297mgを加え、30分間還流した。室温に冷却後、[4-[4-ブロモ-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチルエステル( $\alpha$ -2-22)300mg、酢酸パラジウム6mg、トリシクロヘキシルホスフィン16mgを加え45分間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン(1:9)で溶出し、標記化合物を無色結晶として239mg得た。収率68%

#### 【実施例 4】

[0183]

( $\alpha$ -4法)

【化 3 0】



{4-[4-ブチルアミノメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-2-メチルフェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル ( $R^1 = \text{TFMP}$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{NH}_2\text{Bu}$ ,  $R^{17} = \text{tBu}$ ,  $\alpha - 4 - 1$ ) 化合物 ( $\alpha - 2 - 16$ ) 238 mg, n-ブチルアミン 43 mg をメタノール 6 ml に溶解し、室温下 26 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム 36 mg を加え 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアルミナクロマトに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:6) で溶出し、標記化合物を無色の油状物として 225 mg 得た。収率 85 %

[0184]

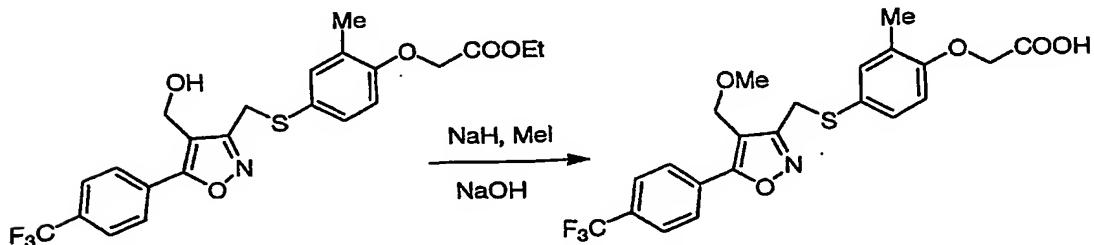
同様に {2-メチル-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-5-(4-トウヅルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル ( $\alpha$ -4-2) を得た。

### 【実施例 5】

〔0185〕

( $\alpha$ -5法)

【化 3 1】



{4-[4-メトキシメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサン-3-イルメトキシ]-2-メチルフェノキシ}-酢酸 ( $\alpha$ -5-1)  
{4-[4-ヒドロキシメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサン-3-イルメトキシ]-2-メチルフェノキシ}-酢酸エチルエステル ( $\alpha$ -2)

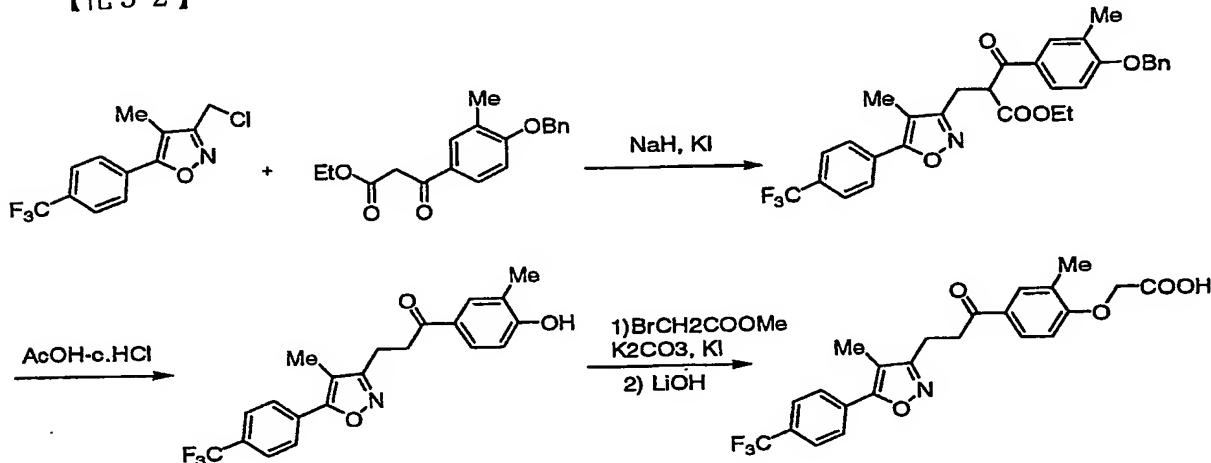
-11) 210 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に水素化ナトリウム 19 mg を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル 90 mg のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を加え、更に 16 時間攪拌した。その後、氷冷水下、1 M 水酸化ナトリウム溶液を 1 ml 加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に氷、希塩酸を加え中和し酢酸エチル 1.5 ml 加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に氷、希塩酸を加え中和し酢酸エチルを抽出した。有機層は食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン (2 : 1) で溶出し、標記化合物を無色結晶として 175 mg 得た。収率 86%。これを酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、結晶を得た。

## 【実施例 6】

【0186】

(α-6 法)

【化32】



## 第1工程 アルキル化

(3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-2-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチル]-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル ( $\alpha$ -6-1-1)

氷冷下テトラヒドロフラン 7 ml に水素化ナトリウム 48 mg を加え、次いで 3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル-1-ペニジルオキシ-3-メチルフェニル-1-イソキサゾール (3-メチル-3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール (3-1-2-2) 276 mg、ヨウ化カリウム 187 mg を加え、17 時間加熱還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン (1 : 2) で溶出し、標記化合物を無色油状物として 530 mg 得た。収率 96%

## 第2工程 脱炭酸

1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イル]-1-プロパン-1-オン ( $\alpha$ -6-2-1)

上記で得られたエステル ( $\alpha$ -6-1-1) 530 mg に酢酸 4 ml、濃塩酸 1.2 ml を加え 6 時間加熱還流した。冷却後氷冷水に注ぎアンモニア水で中和、酢酸エチルを加え抽出した。有機層は食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン (1 : 2) で溶出し、標記化合物を無色結晶として 210 mg 得た。収率 58%。これを酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒で再結晶し、結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.26(3H, s), 2.27(3H, s), 3.07(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.81(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74-7.85(6H, m).

## 第3工程 アルキル化

(2-メチル-4-[3-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イル]-プロピオニル]-フェノキシ)-酢酸メチルエステル ( $\alpha$ -6-3-1)

上記で得られたフェノール化合物 ( $\alpha$ -6-2-1) 130mg とジメチルホルムアミド 3ml の溶液にブロモ酢酸メチルエステル 55mg、炭酸カリウム 50mg、ヨウ化カドリウム 9mg を加えた後、室温で 7 時間攪拌した。その後氷冷水に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層は食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残出した。有機層は食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン (1:2) で溶出し、標記化合物を結晶として 140mg 得た。収率 93%。これを酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、結晶を得た。

## 第4工程 加水分解

(2-メチル-4-[3-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イル]-プロピオニル]-フェノキシ)-酢酸 ( $\alpha$ -6-4-1)

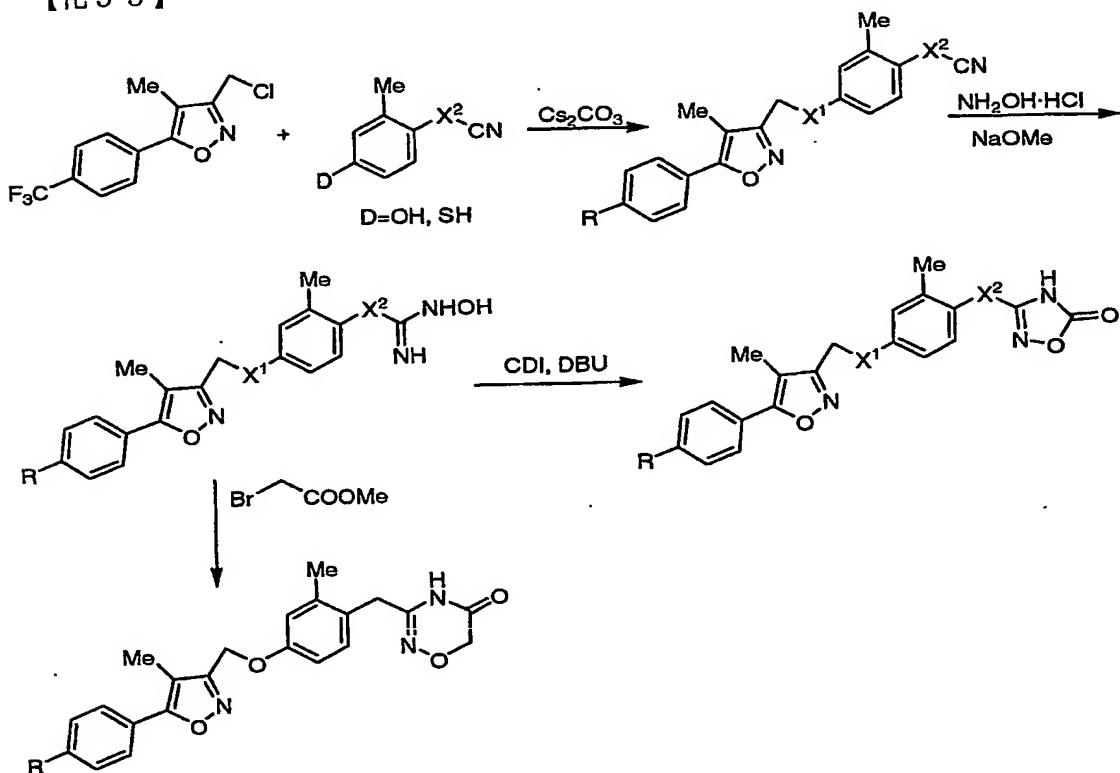
上記エステル ( $\alpha$ -6-3-1) 130mg をテトラヒドロフラン 4.5ml に溶解させた後、1M 水酸化リチウム水溶液 0.57ml を加え室温で 1 時間攪拌した。次いで氷冷下析出冷水下、1M 塩酸にて中和した。減圧下溶媒を濃縮し、残留液を水で希釈し、氷冷下析出した結晶を濾取して標記化合物を 110mg 得た。収率 87%。これを酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、結晶を得た。

## 【実施例 7】

【0187】

( $\alpha$ -7 法)

【化33】



## 第1工程

[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル]アセトニトリル ( $R = CF_3$ 、 $X^1 = S$ 、 $X^2 = CH_2$ 、 $\alpha - 7 - 1 - 1$ )

3-クロロメチル-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾ

ール（3-1-2-3）225mg、（4-メルカプト-2-メチルフェニル）アセトニトリル140mg、炭酸セシウム585mg、アセトニトリル5mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、トルエン：酢酸エチル（95：5）で溶出し、標記化合物を黄色結晶として300mg得た。収率92%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 3.63(2H, s), 4.14(2H, s), 7.26-7.28(3H, m), 7.74(2H, d, J=8.4 Hz), 7.82(2H, d, J=8.4 Hz)

### 【0188】

同様の方法で、[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメトキシ]フェニル]アセトニトリル( $\alpha$ -7-1-2、X<sup>1</sup>=O)を得た。収率88%、Rf=0.25（メルク社シリカゲルプレート、酢酸エチル：ヘキサン=1：3で展開）。

### 【0189】

#### 第2工程

N-ヒドロキシ-2-[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル]アセトアミジン( $\alpha$ -7-2-1)

[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル]アセトニトリル( $\alpha$ -7-1-1)300mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩259mg、28%ナトリウムメトキシド0.76ml、メタノール10mlの混合物を20時間還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加えた。酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。標記化合物を無色結晶として299mg得た。収率92%

### 【0190】

同様の方法で、N-ヒドロキシ-2-[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメトキシ]フェニル]アセトアミジン( $\alpha$ -7-2-2、X<sup>1</sup>=O)を得た。収率57%

### 【0191】

#### 第3工程

3-[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]ベンジル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン( $\alpha$ -7-3-1)

N-ヒドロキシ-2-[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル]アセトアミジン( $\alpha$ -7-2-1)299mg、1,1'-カルボニルジイミダゾール123mg、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン419mg、テトラヒドロフラン10mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、1M)塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、トルエン：酢酸エチル（95：5）で溶出した。得られた粗物をアセトンより再結晶し標記化合物を無色結晶として133mg得た。収率42%

### 【実施例8】

#### 【0192】

( $\alpha$ -7法)

3-[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメトキシ]ベンジル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン( $\alpha$ -7-4-1)

N-ヒドロキシ-2-[2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメタノール]フェニル]アセトアミジン( $\alpha$ -7

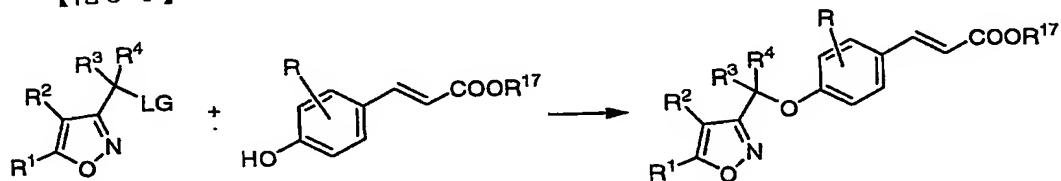
-2-2) 100 mg、メチルプロモアセート 55 mg、炭酸セシウム 155 mg、ジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を室温で 20 時間、100°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトに付し、クロロホルム：アセトニトリル (95:5) で溶出し標記化合物を黄色結晶として 40 mg 得た。収率 37 %

## 【実施例 9】

【0193】

(α-8 法)

【化34】



3 - {2-メチル-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメトキシ]フェニル} アクリル酸メチルエステル ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=M$ ,  $R^3=R^4=H$ ,  $R=2\text{-Me}$ ,  $R^{17}=Me$ ,  $\alpha-8-10$ )

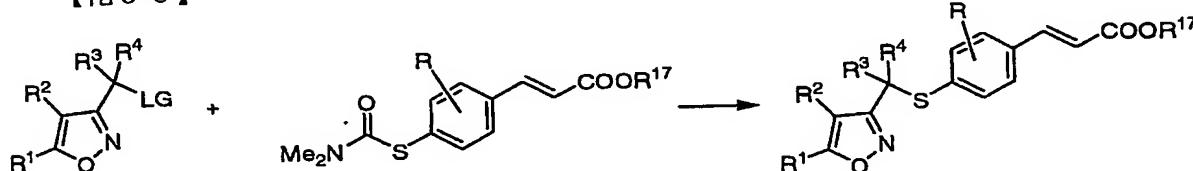
3-クロロメチル-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール (3-1-2-3) 223 mg および 3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アクリル酸メチルエステル 200 mg のアセトニトリル 8 ml 溶液に炭酸セシウム 3 16 mg を加え、室温で 24 時間、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト後 (酢酸エチル:ヘキサン (1:4)) で溶出)、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒で再結晶し、標記化合物を無色結晶として 268 mg 得た。収率 74 %

## 【実施例 10】

【0194】

(α-9 法)

【化35】



3 - {3-メトキシ-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル} アクリル酸メチルエステル ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=H$ ,  $R=3\text{-OMe}$ ,  $R^{17}=Me$ ,  $\alpha-9-8$ )

3-(4-ジメチルカルバモイルスルファニル-3-メトキシフェニル)アクリル酸メチルエステル (6-1-2) 224 mg, 1 mol/L ナトリウムメトキシドメタノール溶液 1.3 mL の混合物を 2 時間還流後、氷冷下に 1 M 塩酸にて中和した。酢酸エチルで抽出後、有機層は食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアセトニトリル 4 mL に溶解し、3-クロロメチル-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール (3-1-2-3) 209 mg、炭酸セシウム 296 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し、クロロホルムで溶出し、標記化合物を無色結晶とし。

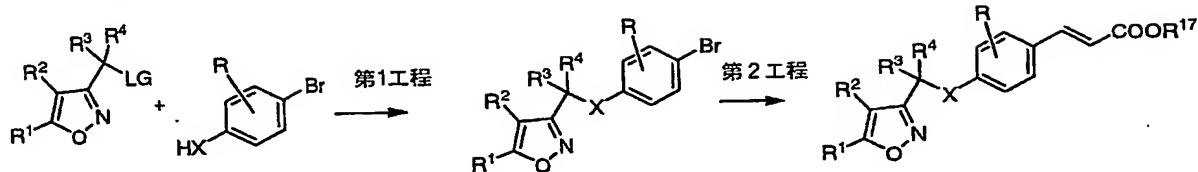
て227mg得た。収率65%

## 【実施例11】

## 【0195】

(α-10法)

## 【化36】



## 第1工程 アルキル化

3-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=H$ ,  $R=2-F$ ,  $X=O$ ,  $\alpha-10-1-1$ )

3-クロロメチル-4-メチル-5-(トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール ( $3-1-2-3$ ) 1.5g、4-ブロモ-2-フルオロフェノール 1.25g、炭酸セシウム 2.13g、アセトニトリル 20mLの混合物を75度で11時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンで洗浄し、標記化合物を結晶として 1.82g 得た。収率 78%

## 【0196】

同様に ( $\alpha-10-1-2$ ) ~ ( $\alpha-10-1-5$ ) を合成した。

## 【0197】

## 【表73】

No.	R	X	NMR
$\alpha-10-1-1$	2-F	O	2.35(3H,s), 5.25(2H,s), 7.00-7.30(3H,m), 7.76(2H,d,J=8.1Hz), 7.84(2H,d,J=8.1Hz)
$\alpha-10-1-2$	H	O	2.28(3H,s), 4.12(2H,s), 7.25-7.45(4H,m), 7.74(2H,d,J=8.4Hz), 7.82(2H,d,J=8.4Hz)
$\alpha-10-1-3$	3,5-diF	O	2.40(3H,s), 5.25(2H,s), 7.06-7.16(2H,m), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 7.86(2H,d,J=8.4Hz)
$\alpha-10-1-4$	$3-CF_3$	S	2.29(3H,s), 4.17(2H,s), 7.51(2H,d,J=8.4Hz), 7.62(1H,dd,J=8.4Hz,2.1Hz), 7.74(2H,d,J=8.4Hz), 7.77(1H,d,J=2.1Hz), 7.81(2H,d,J=8.4Hz)
$\alpha-10-1-5$	$2-CF_3$	S	2.29(3H,s), 4.16(2H,s), 7.43(1H,dd,J=8.4Hz,2.4Hz), 7.62(1H,d,J=8.4Hz), 7.65(1H,d,J=2.4Hz), 7.74(2H,d,J=8.7Hz), 7.81(2H,d,J=8.7Hz)

## 【0198】

## 第2工程 Heck 反応

3-[3-フルオロ-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメトキシ]フェニル]アクリル酸メチルエステル ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=H$ ,  $R=3-F$ ,  $X=O$ ,  $\alpha-10-2-1$ )

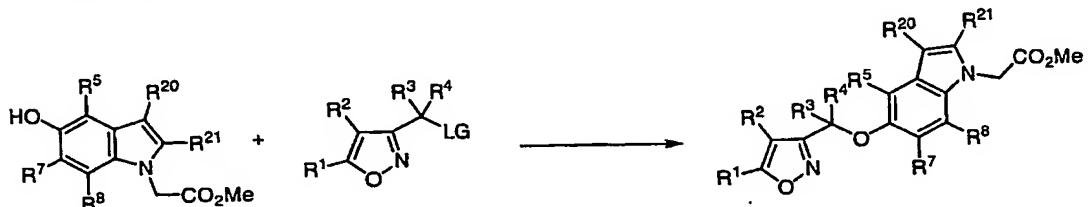
3-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシメチル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール ( $\alpha-10-1-1$ ) 0.35g、アクリル酸メチル 1.06g、酢酸パラジウム(II) 37mg、トリエチルアミン 0.16g、トリフルオロニホスフィン 8

6 mg、ジメチルホルムアミド 2 ml の混合物をアルゴン気流中 100 度で 11 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、標記化合物を結晶として 0.3 g 得た。収率 92 %

[0199]

( $\alpha - 1$  法)

〔化 5 0〕

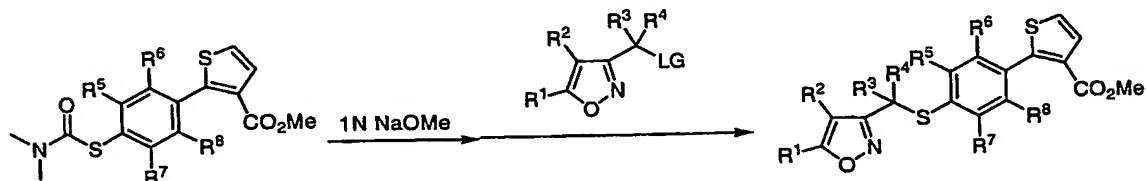


{5-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメトキシ]インドール-1-イル}酢酸メチルエステル ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=R^5=R^7=R^8=R^{20}=R^{21}=H$ , a-11-1)  
 (5-ヒドロキシインドール-1-イル)酢酸メチルエステル 200 mg のアセトニトリル 5 ml 溶液に 3-クロロメチル-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール 224 mg および炭酸セシウム 318 mg を加え、室温で 15 時間、60 °C で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を濾過し、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト後(酢酸エチル:ヘキサン (1:4) で溶出)標記化合物を 243 mg 得た。収率 67%。

[0200]

( $\alpha - 1$  法)

[化 5 1]

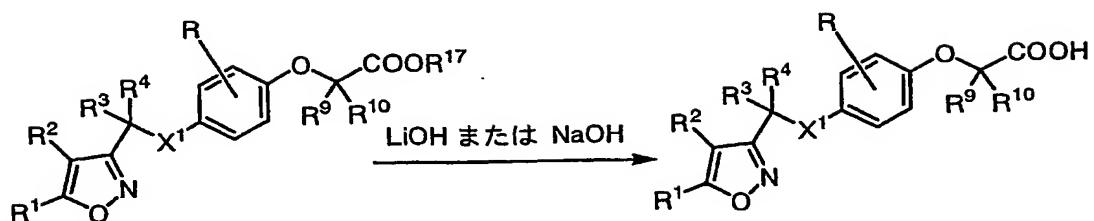


### 【塞施例 1 2】

〔0201〕

( $\beta - 1$  法)

## 【化37】



{2-メチル-4-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-1-フェノキシ} 酢酸 ( $R^1=\text{TFMP}$ ,  $R^2=R^3=R^4=R^9=R^{10}=\text{H}$ ,  $R=2\text{-Me}$ ,  $X^1=\text{S}$ ,  $\beta-1-2$ )

{2-メチル-4-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-1-フェノキシ} 酢酸エチルエステル ( $\alpha-2-1$ ) 226 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム 1 ml を加え、室温下 1 m g をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、1 M 塩酸 1 ml を加え中和した後、酢酸エチルで 7 時間攪拌した。その後氷冷下反応液に 1 M 塩酸 1 ml を加え中和した後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し無色の固体を得た。これをメタノール-水より再結晶し標記化合物を 206 mg 得た。収率 97 %

## 【実施例 13】

## 【0202】

(β-2法)

## 【化38】



3-[3-フルオロ-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメトキシ]フェニル]アクリル酸 (10) ( $R^1=\text{TFMP}$ ,  $R^2=\text{Me}$ ,  $R^3=R^4=\text{H}$ ,  $R=3\text{-F}$ ,  $X^1=\text{O}$ ,  $R^{17}=\text{Me}$ ,  $\beta-2-15$ )

3-[3-フルオロ-4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメトキシ]フェニル]アクリル酸メチルエ斯特ル ( $\alpha-10-2-1$ ) 0.79 g, 4 N-LiOH 1.5 ml, 水 3 ml, THF 20 ml の混合物を 55 度で 4.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、2 N-HCl にて酸性にした。析出した結晶を水洗した後アセトンより再結晶して標記化合物 0.7 g を得た。収率 91 %

## 【0203】

(β-3法)

## 【化52】



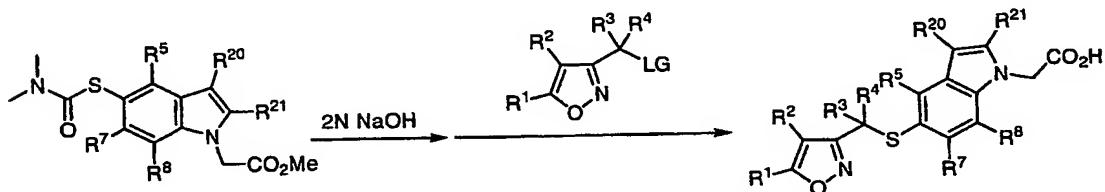
[5-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサゾール-3-イルメトキシ]インドール-1-イル]酢酸 ( $R^1=\text{TFMP}$ ,  $R^2=\text{Me}$ ,  $R^3=R^4=R^5=R^7=R^8=R^{20}=R^{21}=\text{H}$ , b-3-1)

{5-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメトキシ]インドール-1-イル}酢酸メチルエステル242mgのテトラヒドロフラン2.5ml-メタノール2.5ml溶液に2規定水酸化ナトリウム溶液0.41mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸0.5mlと水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトン-ヘキサンの混合溶媒で再結晶し、標記化合物を得た。収率87%。

[0204]

( $\beta$ -4法)

【化 5 3】



{5-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]インドール-1-イル}酢酸 ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=R^5=R^7=R^8=R^{20}=R^{21}=H$ , b-4-1)

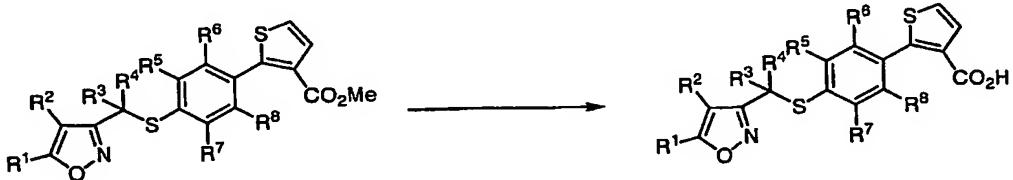
$R^8 = R^{2\prime 0} = R^{2\prime 1} = H$ , b-4-1)

(5-ジメチルカルバモイルスルファニルインドール-1-イル) 酢酸メチルエステル 2.0 mg のメタノール 5 ml 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液 3 ml を加え 8 時間加熱還流した。反応液に 2 規定塩酸と水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 1.77 mg のアセトニトリル 5 ml 溶液に 3-クロロメチル-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-イソキサンゾール 2.07 mg および炭酸セシウム 2.90 mg を加え、60 °C で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸と水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト後 (クロロホルム: メタノール (20:1) で溶出) アセトニ-ヘキサンの混合溶媒で再結晶し、標記化合物を 5.0 mg 得た。収率 15%。

[0205]

( $\beta$ -5法)

〔化54〕



2- {4-[4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル}チオフェン-3-カルボン酸 ( $R^1=TFMP$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=R^5=R^6=R^7=R^8=H$ , b-5-1)

$R^{\alpha} = R^{\beta} = R^{\gamma} = R^{\delta} = R^{\epsilon} = H$ ,  $b = 1$ )  
 2 - {4 - [4 - \text{メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]フェニル}チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル 3.4  
 7 mg のテトラヒドロフラン 7 ml - メタノール 3.5 ml 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液 0.43 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液 0.1 ml を追加し 60°C で 1 時間 30 分間攪拌した。冷却後、反応液に 2 規定塩酸 1.

5mlと水20mlを加え析出した結晶を濾取、水洗後乾燥した。得られた粗結晶をアセトニーヘキサンの混合溶媒で再結晶し、標記化合物を289mg得た。収率86%。

## 【0206】

以下、同様にして以下の化合物を合成する。

## 【0207】

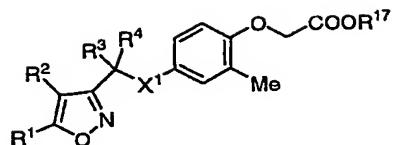
【表74】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R17	mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
α-1-2	α-1		Me	O	H,H	Me	oil	2.29(3H,s), 2.32(3H,s), 3.80(3H,s), 4.61(2H,s) 5.13(2H,s), 6.67(1H,d,J=9.0Hz), 6.79(1H,dd,J=9.0,2.7Hz), 6.86(1H,d,J=2.7Hz), 7.75(2H,d,J=8.1Hz), 7.84(2H,J=8.1Hz)
α-1-3	α-1		Me	O	Me,Me	Me	oil	1.76(6H,s), 2.20(3H,s), 2.37(3H,s), 3.78(3H,s), 4.56(2H,s), 6.49-6.50(2H,m), 6.67(1H,m), 7.75(2H,d,J=8.1Hz), 7.84(2H,d,J=8.1Hz)

## 【0208】

【表 75】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R17	mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
α-2-2	α-2		Me	S	H,H	Et	63-64	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.23(3H,s),2.24(3H,s),4.03(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s)6.61(1H,d,J=8.4Hz),7.18(1H,dd,J=8.4,2.1Hz),7.23(1H,J=2.1Hz),7.74(2H,d,J=8.1Hz),7.82(2H,d,J=8.1Hz)
α-2-4	α-2		Me	S	H,H	Et	58-59	1.30(3H,t,J=7.2Hz),1.91(3H,s)2.25(3H,s),3.34(4H,t,J=4.8Hz),3.79(4H,t,J=4.8Hz),3.87(2H,s),4.26(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.62(1H,d,J=8.4Hz),7.71-7.22(2H,m)
α-2-5	α-2		Me	O	H,H	Me	112-113	1.99(3H,s)2.27(3H,s),3.37(4H,t,J=4.8Hz),3.78-3.81(4H,m),4.60(2H,s),4.93(2H,s),6.65(1H,d,J=8.7Hz),6.76(1H,dd,J=8.7,3.0Hz),6.83(1H,d,J=3.0Hz)
α-2-6	α-2		Me	S	H,H	Et	oil	1.28(3H,t,J=7.2Hz),2.19(3H,s),2.24(3H,s),4.01(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s)6.61(1H,d,J=8.7Hz),7.18(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),7.22(1H,J=2.4Hz),7.46(2H,d,J=8.4Hz),7.63(2H,d,J=8.4Hz)
α-2-7	α-2			S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.22(3H,s),3.93(3H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s)6.58(1H,d,J=9.0Hz),7.12-7.14(2H,m),7.26-7.32(5H,m),7.42-7.45(4H,m)
α-2-8	α-2			S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.21(3H,s),3.93(3H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s)6.57(1H,d,J=8.1Hz),7.07-7.12(2H,m),7.29-7.46(6H,m),7.70(2H,d,J=8.1Hz)
α-2-9	α-2		Me	S	H,Et	Et	oil	1.07(3H,t,J=7.5Hz),1.28(3H,t,J=7.2Hz),1.98-2.17(2H,m),2.21(3H,s),2.26(3H,s),4.03(1H,dd,J=8.4,7.5Hz),4.24(2H,q,J=7.2Hz),4.60(2H,s),6.57(1H,d,J=8.1Hz),7.09-7.14(2H,m),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz)
α-2-10	α-2		Me	S	H, 4-F- C6H4	Et	oil	1.28(3H,t,J=7.2Hz),2.09(3H,s),2.20(3H,s),4.22(2H,q,J=7.2Hz),4.60(2H,s),5.28(1H,s),6.55(1H,d,J=8.4Hz),6.95-7.03(2H,m),7.06-7.14(2H,m),7.32-7.38(2H,m),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.80(2H,d,J=8.4Hz)

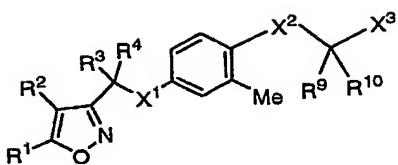
【0209】

【表 7 6】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R17	mp	NMR(CDCI3 or DMSO-d6)
α-2-11	α-2	<chem>F3C-c1ccccc1</chem>	<chem>COCC</chem>	S	H,H	Et	oil	1.28(3H,t,J=7.2Hz),2.23(3H,s),4.11(2H,s),4.24(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),4.66(2H,s),6.60(1H,d,J=8.4Hz),7.15(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),7.22(1H,d,J=2.4Hz),7.77(2H,d,J=8.1Hz),796(2H,d,J=8.1Hz)
α-2-12	α-2	<chem>F3C-c1ccccc1</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=6.9Hz),2.23(3H,s),3.82(2H,s),4.10(2H,s),4.25(2H,q,J=6.9Hz),4.61(2H,s),6.60(1H,d,J=8.4Hz),7.11-7.73(7H,m),7.68(2H,d,J=8.1Hz),7.76(2H,d,J=8.1Hz)
α-2-13	α-2	<chem>F3C-c1ccccc1</chem>	<chem>CSc1ccccc1</chem>	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.23(3H,s),3.96(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.60(2H,s),6.59(1H,d,J=8.1Hz),7.07-7.28(7H,m),7.70(2H,d,J=9.0Hz),8.22(2H,d,J=9.0Hz)
α-2-14	α-2	Me	I	S	H,H	Et	53-54	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.24(3H,s),2.44(3H,s),3.92(2H,s),4.26(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.61(1H,d,J=8.4Hz),7.17(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),7.19(1H,d,J=2.4Hz)
α-2-15	α-2	<chem>F3C-c1ccccc1</chem>	<chem>CCc1ccccc1</chem>	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.25(3H,s),2.92-2.99(4H,m),3.79(2H,s),4.26(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.61(1H,d,J=8.4Hz),7.09-7.26(7H,m),7.70(4H,s)
α-2-16	α-3	<chem>F3C-c1ccccc1</chem>	OHC-	S	H,H	tBu	oil	1.47(9H,s),2.24(3H,s),4.28(2H,s),4.51(2H,s),6.60(1H,d,J=8.4Hz),7.18-7.24(2H,m),7.84(2H,d,J=8.7Hz),8.03(2H,d,J=8.7Hz),10.10(1H,d,J=0.6Hz)

【0210】

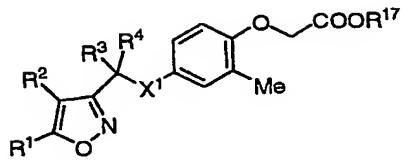
【表 77】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4		mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
α-2-17	α-2		Me	S	H,H		oil	1.23(3H,t,J=7.2Hz),1.66(3H,d,J=6.9Hz),2.22(3H,s),4.02(2H,s),4.20(2H,q,J=7.7Hz),4.71(1H,q,J=6.9Hz),6.79(2H,d,J=9.0Hz),7.33(2H,d,J=9.0Hz),7.74(2H,d,J=8.1Hz),7.82(2H,d,J=8.1Hz)
α-2-18	α-2		Me	S	H,H		oil	1.06(3H,t,J=7.2Hz),1.23(3H,t,J=7.2Hz),1.93-2.02(2H,m),2.22(3H,s),4.03(2H,s),4.16-4.23(2H,m),4.51(1H,t,J=6.3Hz),6.80(2H,d,J=9.0Hz),7.32(2H,d,J=9.0Hz),8.13(2H,d,J=8.4Hz),7.82(2H,d,J=8.4Hz)
α-2-19	α-2		Me	S	H,H		oil	0.97(3H,t,J=7.2Hz),1.23(3H,t,J=7.2Hz),1.48-1.57(2H,m),1.86-1.96(2H,m),2.22(3H,s),4.02(2H,s),4.19(2H,q,J=7.2Hz),4.54-4.58(1H,m),6.79(2H,d,J=9.0Hz),7.32(2H,d,J=9.0Hz),7.74(2H,d,J=8.1Hz),7.81(2H,d,J=8.1Hz)
α-2-20	α-2		Me	S	H,nPr		oil	0.90(3H,t,J=7.2Hz),1.27(3H,t,J=7.2Hz),1.55-1.62(2H,m),2.22(3H,s),2.59(2H,t,J=7.5Hz),4.02(2H,s),4.24(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.62(1H,d,J=8.1Hz),7.17-7.22(2H,m),7.74(2H,d,J=8.3Hz),7.81(2H,d,J=8.3Hz)
α-2-21	α-2		Br	S	H,H		55-57	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.24(3H,s),4.02(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.61(1H,d,J=8.4Hz),7.19-7.26(2H,m),7.48(2H,d,J=9.0Hz),7.8(2H,d,J=9.0Hz)
α-2-22	α-2		Br	S	H,H			1.30(3H,t,J=7.2Hz),2.25(3H,s),4.04(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.62(1H,d,J=8.4Hz),7.19-7.23(2H,m),7.77(2H,d,J=9.0Hz),8.16(2H,d,J=9.0Hz)

【0211】

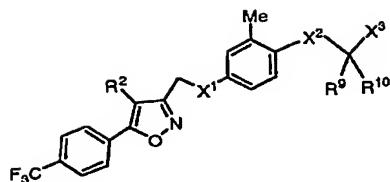
【表 78】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R17	mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
α-3-1	α-3	Me	F <sub>3</sub> C-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.30(3H,t,J=7.2Hz),2.21(3H,s),2.40(3H,s),3.98(2H,s),4.26(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.56(1H,d,J=8.4Hz),7.06-7.12(2H,m),7.41(2H,d,J=8.1Hz),7.68(2H,d,J=8.1Hz)
α-3-2	α-3	Me	F <sub>3</sub> C-phenyl	O	H,H	Me	105-107	2.25(3H,s),2.48(3H,s),3.78(3H,s),4.59(2H,s),5.01(2H,s),6.61-6.72(3H,m),7.50(2H,d,J=8.4Hz),7.68(2H,d,J=8.4Hz)
α-3-3	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	F <sub>3</sub> C-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.28(3H,t,J=7.2Hz),2.21(3H,s),3.94(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.57(1H,d,J=8.4Hz),6.90(1H,d,J=9.0Hz),7.07-7.12(2H,m),7.43(3H,m),7.56(2H,s),7.72(2H,d,J=8.4Hz)
α-3-4	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	F <sub>3</sub> C-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.21(3H,s),3.95(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.58(1H,d,J=9.0Hz),7.09(2H,m),7.51-7.74(8H,m)
α-3-5	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	F <sub>3</sub> CO-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.23(3H,s),3.83(2H,s),4.12(2H,s),4.25(2H,q),4.61(2H,s),6.59(1H,d,J=8.4Hz),7.09-7.14(6H,m),7.71-7.72(4H,m)
α-3-6	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	Phenyl	S	H,H	Et	oil	1.28(3H,t,J=7.2Hz),2.19(3H,s),4.13(2H,s),4.24(2H,q,J=7.2Hz),4.56(2H,s),6.58(1H,d,J=8.4Hz),7.23(3H,m),7.41-7.42(2H,m),7.52-7.55(2H,m),7.77(2H,d,J=9.0Hz),8.30(2H,d,J=9.0Hz)
α-3-7	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	Ph-phenyl	S	H,H	Et		Rf=0.34 (EtOAc:Hexane=1:3 メルク社シリカゲル)
α-3-8	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	F <sub>3</sub> C-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.22(3H,s),3.83(2H,s),4.15(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.60(1H,d,J=8.1Hz),6.99-7.14(5H,m),7.29-7.35(1H,m),7.70-7.71(4H,m)
α-3-9	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	F <sub>3</sub> CO-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.23(3H,s),3.83(2H,s),4.14(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.60(1H,d,J=8.4Hz),7.09-7.13(2H,m),7.29-7.53(4H,m),7.71(4H,s)
α-3-10	α-3	F <sub>3</sub> C-phenyl	F <sub>3</sub> C-phenyl	S	H,H	Et	oil	1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.23(3H,s),3.83(2H,s),4.14(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.61(2H,s),6.60(1H,d,J=8.4Hz),7.09-7.13(2H,m),7.29-7.53(4H,m),7.71(4H,s)

【0212】

【表 79】



No	合成法	R2	X1		mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
α-4-1	α-4	nBuNHCH2-	S	OCH2COOtBu		0.93(3H,t,J=7.5Hz),1.33-1.60(13H,m),2.24(3H,s), 2.69(2H,t,J=6.9Hz), 3.73(2H,s),4.12(2H,s),4.50(2H,s), 6.59(1H,d,J=8.4Hz),7.15(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.21(1H, d, J=2.1Hz),7.74(2H,d,J=8.1Hz), 8.04 (2H,d, J=8.1Hz)
α-4-2	α-4		S	OCH2COOEt		1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.25(3H,s),2.44(4H,m),3.54(2H,s),3.68(4H,m), 4.19(2H,q,J=7.2Hz),4.19(2H,s),4.25(2H, q, J=7.2 Hz),4.61(2H,s),6.61 (1H,d,J=8.4Hz), 7.18(1H, dd, J=8.4,2.1Hz),7.22(1H,m), 7.75(2H,d, J=8.4Hz), 7.96(2H,d,J=8.4Hz)
α-5-1	α-5	-CH2OMe	S	OCH2COOH	105-107	2.24(3H,s), 3.43(3H,s),4.12(2H,s), 4.46(2H,s),4.66 (2H,s), 6.65(1H,d, J=8.5Hz),7.18-7.24(2H,m),7.76(2H, d,J=8.7Hz), 7.88(2H,d,J=8.7Hz)
α-6-3-1	α-6	Me	CH2CO	OCH2COOMe	133-134	2.26(3H,s),2.33(3H,s),3.08(2H,t,J=7.5Hz),3.50(2H,t,J=7.5Hz),6.72(1H,d,J=9.0Hz),7.72-7.87(6H,m),
α-6-4-1	α-6	Me	CH2CO	OCH2COOH	191-194	2.27(3H,s),2.34(3H,s),3.08(2H,t,J=7.2Hz),3.50(2H,t,J=7.2Hz),4.72(2H,s),6.77(1H,d,J=9.0Hz),7.73-7.88(6H,m).
α-7-2-1	α-7	Me	S	CH2C(=NH)NHOH		MS m/e 452 (MH+)
α-7-2-2	α-7	Me	O	CH2C(=NH)NHOH	152-154	2.32(6H,s),3.42(2H,s),5.17(2H,s),6.8-6.90(2H,m),7.14(1H,d,J=7.8Hz),7.75(2H,d,J=8.1Hz),7.84(2H,d,J=8.1Hz) MS m/e 420 (MH+)
α-7-3-1	α-7	Me	S		203-204.5	2.29(3H,s),2.31 (3H,s), 3.83(2H,s),4.06(2H,s),7.11-7.22(3H,m), 7.76(2H,d,J=8.6Hz),7.82 (2H, d,J=8.6 Hz)
α-7-3-2	α-7	Me	O		190-192	2.33(6H,s),3.80(2H,s),5.18(2H,s),6.86(2H,m), 7.15(1H,d,J=8.1Hz),7.77(2H,d,J=8.7Hz),7.87(2H,d,J=8.7Hz)
α-7-3-3	α-7	Me	S		158.5-158.5	2.18(3H,s),2.28(3H,s),4.01(2H,s),4.97(2H,s), 6.75(1H,d,J=8.4Hz),7.19-7.21(2H,m),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.80(2H,d,J=8.4Hz),9.93(1H,br)
α-7-3-4	α-7	Me	O		142-145	2.24(3H,s),2.32(3H,s),4.96(2H,s),5.14(2H,s), 6.80-6.88(3H,m),7.75(2H,d,J=8.6Hz),7.84(2H,d,J=8.6Hz)
α-7-4-1	α-7	Me	O		166.5-168.5	2.32(3H,s), 2.34(3H,s), 3.68(2H,s),4.18(2H,s),5.19(2H,s),6.87-6.90(2H, m),7.12(1H,d, J=8.1Hz), 7.24 (1H,br),7.75(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(2H, d, J=8.4Hz)

【0213】

【表80】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	R17	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
α-8-1	α-8		Me	O	H,H	H	H	H	H	DPM		2.32(3H,s), 5.23(2H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 7.01(1H,s), 7.05(2H,d,J=9.0Hz), 7.20-7.40(10H,m), 7.51(2H,d,J=8.7Hz), 7.71(1H,d,J=15.9Hz), 7.75(2H,d,J=8.7Hz), 7.84(2H,d,J=8.7Hz)
α-8-2	α-8		Me	O	H,H	OMe	H	H	H	DPM		2.34(3H,S), 3.01(3H,s), 5.20(2H,s), 6.45(1H,d,J=15.9Hz), 7.00- 7.41(13H,m), 7.02(1H,s), 7.69(1H,d,J=15.9Hz), 7.74(2H,d,J=8.7Hz), 7.83(2H,d,J=8.7Hz)
α-8-3	α-8		CO <sub>2</sub> Me	O	H,H	H	H	H	H	DPM		3.81(3H,s), 5.41(2H,s), 6.46(1H,d,J=16.2Hz) , 7.02- 7.42(14H,m), 7.52(1H,d,J=8.7Hz), 7.72(1H, d,J=16.2Hz), 7.78(2H,d,J=8.4Hz), 8.09(2H, d,J=8.4Hz)
α-8-4	α-8		OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H,H	H	H	H	H	Me		4.44(2H,q,J=7.8Hz), 5.27(2H,s), 6.47(1H,d,J=16.2Hz), 7.01(1H,s) 7.04(2H,d,J=8.7Hz), 7.24- 7.44(10H,m), 7.53(2H,d,J=9Hz), 7.71(1H,d,J=15.9Hz), 7.77(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(2H,d,J=8.4Hz)
α-8-5	α-8		CH <sub>2</sub> OC <sub>H3</sub>	O	H,H	H	H	H	H	DPM		3.42(3H,s), 4.50(2H,s), 5.29(2H,s), 6.46(1H, d,J=16.2Hz), 7.01-7.06(2H,m), 7.26- 7.41(12H,m), 7.52(1H,d,J=8.7Hz), 7.71(1H, d,J=16.2Hz), 7.78(2H,d,J=8.4Hz), 7.93(2H, d,J=8.4Hz)
α-8-6	α-8		H	O	H, 4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	DPM		6.40(1H,d,J=15.9Hz), 6.51(1H,s), 6.62(1H,s), 7.00-7.13(5H,m), 7.28- 7.39(10H,m), 7.45- 7.56(4H,m), 7.67(1H,d,J=15.9Hz), 7.70(2H,d, J=8.7Hz), 7.85(2H,d,J=8.7Hz)
α-8-7	α-8		CO <sub>2</sub> Me	O	H,H	H	Me	H	H	tBu		1.54(9H,S), 2.43(3H,S), 3.81(3H,S), 5.38(2H, .s), 6.22(1H,d,J=15.9Hz), 6.83- 6.91(2H,m), 7.54(1H,d,J=9.3Hz), 7.78(2H,d, J=8.1Hz), 7.83(1H,d,J=15.9Hz), 8.09(2H,d, J=8.1Hz)
α-8-8	α-8		CH <sub>2</sub> OC <sub>H3</sub>	O	H,H	H	Me	H	H	Me		2.44(3H,S), 3.42(3H,S), 3.80(3H,S), 4.50(2H, .s), 5.27(2H,s), 6.28(1H,d,J=15.9Hz), 6.85- 6.93(2H,m), 7.53(1H,d,J=8.4Hz), 7.74(2H,d, J=8.7Hz), 7.92(2H,d,J=15.9Hz), 7.93(1H,d, J=8.7Hz)
α-8-9	α-8		H	O	H, 4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	H	H	Me		2.40(3H,S), 3.79(3H,S), 6.25(1H,d,J=15.6Hz), 6.50(1H,S), 6.62(1H,S), 6.83- 6.90(2H,m), 7.06-7.15(2H,m), 7.46- 7.56(3H,m), 7.70(2H,d,J=8.4Hz), 7.83- 7.92(3H,m)

【0214】

【表 81】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	R17	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
α-8-10	α-8		Me	O	H,H	H	Me	H	H	Me		2.32(3H,s),2.44(3H,s),3.80(3H,s),5.21(2H,s),6.28(1H,d,J=15.9Hz),6.84-6.92(2H,m),7.54(1H,d,J=8.4Hz),7.75(2H,d,J=8.4Hz),7.84(2H,d,J=8.4Hz),7.91(1H,d,J=15.9Hz)
α-8-11	α-8		CH <sub>2</sub> OEt	O	H,H	OMe	H	H	H	Me		1.26(3H,t,J=6.9Hz),3.58(2H,q,J=6.9Hz),3.90(3H,s),4.60(2H,s),5.35(2H,s),6.45(1H,d,J=15.9Hz),7.02(1H,s),7.06-7.13(3H,m),7.27-7.42(10H,m),7.69(1H,d,J=15.9Hz),7.77(2H,d,J=8.4Hz),7.94(1H,d,J=8.1Hz)
α-8-12	α-8		CH <sub>2</sub> OEt	O	H,H	H	Me	H	H	Me		1.23(3H,t,J=6.9Hz),2.44(3H,s),3.58(2H,q,J=6.9Hz),3.80(3H,s),4.54(2H,s),5.27(2H,s),6.28(1H,d,J=15.9Hz),6.87-6.91(2H,m),7.54(1H,d,J=8.1Hz),7.77(2H,d,J=8.4Hz),7.92(1H,d,J=15.9Hz),7.93(2H,d,J=8.41Hz)
α-9-1	α-9		CH <sub>2</sub> OC H <sub>3</sub>	S	H,H	H	H	H	H	Me		3.44(3H,s),3.80(3H,s),4.29(2H,s),4.51(2H,s),6.40(1H,d,J=15.9Hz),7.40-7.47(4H,m),7.63(1H,d,J=15.9Hz),7.76(2H,d,J=8.4Hz),7.85(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-2	α-9		Me	S	H,H	OCF 3	H	H	H	Me		2.31(3H,s),3.81(3H,s),4.11(2H,s),4.41(1H,d,J=15.9Hz),7.34-7.60(4H,m),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-3	α-9		H	S	H, 4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	H	H	Me		2.35(3H,s),3.80(3H,s),5.68(1H,s),6.31(1H,d,J=15.9Hz),6.70(1H,s),7.01-7.10(2H,m),7.12-7.18(2H,m),7.39-7.48(3H,m),7.71(2H,d,J=8.4Hz),7.86(2H,d,J=8.4Hz),7.86(1H,d,J=15.9Hz)
α-9-4	α-9		Me	S	H,H	H	Me	H	H	Me		2.29(3H,s),2.41(3H,s),3.81(3H,s),4.19(2H,s),6.33(1H,d,J=15.9Hz),7.22-7.28(2H,m),7.49(1H,d,J=9.0Hz),7.74(1H,d,J=8.4Hz),7.82(2H,d,J=8.4Hz),7.90(2H,d,J=15.9Hz)
α-9-5	α-9		CH <sub>2</sub> OM e	S	H,H	H	Me	H	H	Me		2.41(3H,s),3.44(3H,s),3.81(3H,s),4.28(2H,s),4.50(2H,s),6.33(1H,d,J=15.9Hz),7.24-7.26(2H,m),7.49(1H,d,J=9.0Hz),7.76(2H,d,J=9.0Hz),7.86(2H,d,J=9.0Hz),7.90(1H,d,J=15.9Hz)
α-9-6	α-9		H	S	H, 4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	Me		3.79(3H,s),6.38(2H,d,J=16.2Hz),6.69(1H,s),7.02-7.08(2H,m),7.31-7.40(6H,m),7.60(1H,d,J=16.2Hz),7.71(2H,d,J=8.4Hz),7.86(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-7	α-9		Me	S	H,H	F	H	H	H	Me		2.31(3H,s),3.81(3H,s),4.19(2H,s),6.41(1H,d,J=15.9Hz),7.22-7.27(2H,m),7.45-7.50(1H,m),7.59(1H,d,J=15.9Hz),7.75(2H,d,J=8.4Hz),7.82(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-8	α-9		Me	S	H,H	OMe	H	H	H	Me		2.28(3H,s),3.73(3H,s),3.87(3H,s),4.35(2H,s),6.71(1H,d,J=15.9Hz),7.29-7.47(3H,m),7.63(1H,d,J=15.9Hz),7.88-7.97(4H,m)

【0215】

【表 8 2】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	R17	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
α-9-9	α-9		CF <sub>3</sub>	S	H,H	H	Me	H	H	Me		2.41(3H,S),3.80(3H,s),4.27(2H,s),6.34(1H,d,J=15.9Hz),7.25-7.28(2H,m),7.48-7.51(1H,d,J=8.7Hz),7.78(2H,d,J=8.4Hz),7.85(2H,d,J=8.4Hz),7.90(1H,d,J=15.9Hz)
α-9-10	α-9		CH <sub>2</sub> OEt	S	H,H	H	Me	H	H	Me		1.27(3H,t,J=6.9Hz),2.41(3H,S),3.60(2H,q,J=6.9Hz),3.80(3H,s),4.28(2H,s),4.55(2H,s),6.33(1H,d,J=15.6Hz),7.23-7.26(2H,m),7.47-7.50(1H,m),7.75(2H,d,J=8.4Hz),7.86(2H,d,J=8.4Hz),7.90(1H,d,J=15.6Hz)
α-9-11	α-9		Me	S	H,H	H	O Me	H	H	Me		2.30(3H,S),3.79(3H,s),3.89(3H,s),4.21(2H,s),6.49(1H,d,J=16.2Hz),6.95-6.99(2H,m),7.41(1H,d,J=8.4Hz),7.74(2H,d,J=8.7Hz),7.82(2H,d,J=8.7Hz),7.90(1H,d,J=16.2Hz)
α-9-12	α-9		Me	S	H,H	OEt	H	H	H	Me		1.50(3H,t,J=7.2Hz),2.31(3H,s),3.81(3H,s),4.15(3H,q,J=7.2Hz),4.19(2H,s),6.39(1H,d,J=15.9Hz),6.97(1H,d,J=1.2Hz),7.08(1H,d,J=1.2Hz,9.0Hz),7.42(1H,d,J=9.0Hz),7.62(1H,d,J=15.9Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-13	α-9		Me	S	H,H	OMe	H	Br	H	Me		2.35(3H,s),3.81(3H,s),3.92(3H,s),4.11(2H,s),6.41(1H,d,J=15.9Hz),6.93(1H,d,J=1.5Hz),7.36(1H,d,J=1.5Hz),7.54(1H,d,J=15.9Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.79(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-14	α-9		Me	S	H,H	H	O Me	H	O Me	Me		2.31(3H,S),3.78(3H,s),3.88(6H,s),4.23(2H,s),6.62(2H,s),6.82(1H,d,J=16.2Hz),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz),8.04(1H,d,J=16.2Hz)
α-9-15	α-9		Me	S	H,H	OEt	H	Br	H	Me		1.52(3H,t,J=7.2Hz),2.35(3H,s),3.09(3H,s),4.15(2H,s),4.14(2H,q,J=7.2Hz),6.39(1H,d,J=16.2Hz),6.92(1H,d,J=1.8Hz),7.33(1H,d,J=1.8Hz),7.52(1H,d,J=15.9Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.79(2H,d,J=8.4Hz)
α-9-16	α-9		Me	S	H,H	Br	H	Br	H	Me		2.34(3H,S),3.81(3H,s),4.16(2H,s),6.42(1H,d,J=15.9Hz),7.48(1H,d,J=15.9Hz),7.72-7.76(4H,m),7.80(2H,d,J=8.7Hz)
α-9-17	α-9		H	S	H,H	H	Me	H	H	Me		2.39(3H,s),3.80(3H,S),4.19(2H,s),6.32(1H,d,J=15.9Hz),6.52(1H,s),7.17-7.20(2H,m),7.40-7.45(3H,m),7.67(2H,d,J=8.4Hz),7.89(1H,d,J=15.9Hz)
α-9-18	α-9		H	S	H,H	OMe	H	H	H	Me		3.80(3H,s),3.93(3H,S),4.18(2H,s),6.39(1H,d,J=15.9Hz),6.54(1H,s),7.07(1H,dd,J=7.8,1.5Hz),7.32(1H,d,J=8.1Hz),7.40-7.43(2H,m),7.62(1H,d,J=15.9Hz),7.64-7.67(2H,m)
α-9-19	α-9		H	S	H,H	H	Me	H	H	Me		2.40(3H,s),3.80(3H,s),4.21(2H,s),6.32(1H,d,J=15.9Hz),6.63(1H,s),7.18-7.20(2H,m),7.47(1H,d,J=8.7Hz),7.71(2H,d,J=8.4Hz),7.87(2H,d,J=8.4Hz),7.89(1H,d,J=15.9Hz)

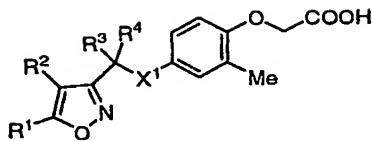
【0216】

【表 8 3】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	R17	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
α-9-20	α-9		H	S	H,H	OMe	H	H	H	Me		3.80(3H,s),3.93(3H,s),4.20(2H,s),6.39(1H,d,J=15.9Hz),6.64(1H,s),6.97(1H,d,J=1.5Hz),7.07(1H,dd,J=1.5Hz,8.1Hz),7.32(1H,d,J=8.1Hz),7.62(1H,d,J=15.9Hz),7.30(2H,d,J=8.1Hz),7.84(2H,d,J=8.1Hz)
α-9-21	α-9		CH <sub>2</sub> OEt	S	H,H	OMe	H	H	H	Me		1.27(3H,t,J=7.2Hz),3.61(2H,q,J=7.2Hz),3.81(3H,s),3.93(3H,s),4.27(2H,s),4.57(2H,s),6.40(1H,d,J=15.9Hz),6.98(1H,d,J=1.5Hz),7.09(1H,dd,J=7.8,1.5Hz),7.43(1H,d,J=7.8Hz),7.63(1H,d,J=15.9Hz),7.75(2H,d,J=8.1Hz),7.86(1H,d,J=8.1Hz)
α-9-22	α-9		Me	S	H,H	OMe	H	H	Me	Me		2.30(3H,s),2.36(3H,s),3.82(3H,s),3.90(3H,s),4.17(2H,s),6.34(1H,d,J=15.9Hz),7.00(1H,s),7.25(1H,s),7.72-7.93(5H,m)
α-9-23	α-9		CH <sub>2</sub> OM	e	S	H,H	OMe	H	H	Me		3.44(3H,s),3.81(3H,s),3.93(3H,s),4.26(2H,s),4.52(2H,s),6.41(1H,d,J=16.4Hz),6.98(1H,d,J=1.8Hz),7.09(1H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz),7.43(1H,d,J=8.1Hz),7.63(1H,d,J=15.9Hz),7.75(2H,d,J=8.7Hz),7.86(2H,d,J=8.7Hz)
α-9-24	α-9		Me	S	H,H	Cl	H	H	H	Me		2.32(3H,s),3.81(3H,s),4.23(2H,s),6.40(1H,d,J=16.8Hz),7.37-7.41(1H,m),7.52-7.60(3H,m),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz)
α-10-2-2	α-10		Me	S	H,H	H	H	H	H	Me		2.29(3H,s),3.80(3H,s),4.19(2H,s),6.40(1H,d,J=15.9Hz),7.40-7.84(9H,m)
α-10-2-1	α-10		Me	O	H,H	F	H	H	H	Me		2.35(3H,s),3.00(3H,s),5.31(2H,s),6.31(1H,d,J=15.9Hz),7.10-7.34(3H,m),7.59(1H,d,J=15.9Hz),7.76(2H,d,J=8.1Hz),7.84(2H,d,J=8.1Hz)
α-10-2-3	α-10		Me	O	H,H	F	H	F	H	Me		2.41(3H,s),3.81(3H,s),5.32(2H,s),6.34(1H,d,J=15.9Hz),7.083(2H,d,J=8.7Hz),7.52(1H,d,J=15.9Hz),7.76(2H,d,J=8.4Hz),7.86(2H,d,J=8.4Hz)
α-10-2-4	α-10		Me	S	H,H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	Me		2.31(3H,s),3.816(3H,s),4.247(2H,s),6.463(1H,d,J=15.9Hz),7.60-7.80(8H,m)
α-10-2-5	α-10		Me	S	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	Me		2.31(3H,s),3.82(3H,s),4.22(2H,s),6.39(1H,d,J=15.9Hz),7.56-8.06(4H,m),7.74(2H,d,J=8.7Hz),7.82(2H,d,J=8.7Hz)

【0217】

【表 84】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
β-1-3	β-1		Me	S	H,H	129-131	2.24(3H,s),2.25(3H,s),4.04(2H,s),4.67(2H,s),6.65(1H,d,J=8.1Hz),7.18-7.23(2H,m),7.74(2H,d,J=8.1Hz),7.82(2H,d,J=8.1Hz)
β-1-4	β-1		Me	O	H,H	136-138	2.28(3H,s),2.31(3H,s),4.62(2H,s),5.13(2H,s),6.71(1H,d,J=9.0),6.80(1H,dd,J=9.0,2.7Hz),6.87(1H,d,J=2.7Hz),7.75(2H,d,J=8.1Hz),7.84(2H,d,J=8.1Hz)
β-1-6	β-1		Me	S	H,H	134-136	1.88(3H,s),2.15(3H,s),3.24-3.27(4H,m),3.67(4H,t,J=4.8Hz),3.94(2H,s),4.69(2H,s),6.77(1H,d,J=8.4Hz),7.15-7.21(2H,m),13.00(1H,brs)
β-1-7	β-1		Me	O	H,H	126-127	1.94(3H,s),2.17(3H,s),3.28-3.32(4H,m),3.67-3.70(4H,m),4.61(2H,s),4.90(2H,s),6.72-6.86(3H,m),12.89(1H,brs)
β-1-8	β-1		Me	S	H,H	157-159	2.21(3H,s),2.24(3H,s),4.02(2H,s),4.66(2H,s),6.65(1H,d,J=8.4Hz),7.20(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),7.22(1H,m),7.46(2H,d,J=9.0Hz),7.63(2H,d,J=9.0Hz)
β-1-9	β-1			S	H,H	131-132	2.22(3H,s),3.93(3H,s),4.66(2H,s),6.62(1H,d,J=9.0Hz),7.14-7.16(2H,m),7.27-7.33(5H,m),7.42-7.45(4H,m)
β-1-10	β-1			S	H,H	131-133	2.22(3H,s),3.93(3H,s),4.67(2H,s),6.62(1H,d,J=8.1Hz),7.10-7.14(2H,m),7.30-7.47(6H,m),7.70(2H,d,J=8.1Hz)
β-1-11	β-1		Me	O	Me,Me	115-116	1.76(6H,s),2.20(3H,s),2.37(3H,s),3.78(3H,s),4.56(2H,s),6.49-6.50(2H,m),6.67(1H,m),7.75(2H,d,J=8.1Hz),7.84(2H,d,J=8.1Hz)

【0218】

【表85】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
β-1-12	β-1		Me	S	H,Et	115-117	1.07(3H,t,J=7.5Hz),1.98-2.16(2H,m),2.20(3H,s),2.29(3H,s),4.04(1H,t,J=7.5Hz),4.65(2H,s),6.61(1H,d,J=8.1Hz),7.10-7.14(2H,m),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-13	β-1		Me	S	H, 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	110-112	2.29(3H,s),2.20(3H,s),4.67(2H,s),5.29(1H,s),6.59(1H,d,J=8.4Hz),6.96-7.15(4H,m),7.32-7.37(2H,m),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.79(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-14	β-1		HOCH <sub>2</sub>	S	H,H	138-139	2.23(3H,s),4.11(2H,s),4.66(2H,d,J=3.6),3.34(1H,br.s),6.64(1H,d,J=8.4Hz),7.16-7.29(2H,m),7.77(2H,d,J=8.4Hz),7.95(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-15	β-1		MeOCH <sub>2</sub>	S	H,H	105-107	2.24(3H,s),3.43(3H,s),4.12(2H,s),4.46(2H,s),4.66(2H,s),6.65(1H,d,J=8.5Hz),7.18-7.24(2H,m),7.76(2H,d,J=8.7Hz),7.88(2H,d,J=8.7Hz)
β-1-16	β-1			S	H,H	oil 183-186 (as HCl salt)	2.23(3H,s),2.49(4H,m),3.62(2H,s),3.69(4H,m),4.18(2H,s),4.64(2H,s),6.65(1H,d,J=9.0Hz),7.18-7.21(2H,m),7.74(2H,d,J=7.8Hz),7.90(2H,d,J=7.8Hz)
β-1-17	β-1			S	H,H	138-139	2.23(3H,s),3.83(2H,s),4.12(2H,s),4.66(2H,s),6.64(1H,d,J=9.0Hz),7.11-7.16(2H,m),7.24-7.31(m,5H),7.08(2H,d,J=8.4Hz),7.76(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-18	β-1			S	H,H	123-124	2.23(3H,s),3.97(2H,s),4.67(2H,s),6.63(1H,d,J=8.1Hz),7.08-7.26(7H,m),7.70(2H,d,J=8.4Hz),8.22(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-19	β-1	Me	I	S	H,H	126-127	2.24(3H,s),2.44(3H,s),3.92(2H,s),4.66(2H,s),6.64(1H,d,J=8.1Hz),7.18(2H,dd,J=8.1,1.8Hz),7.22(2H,d,J=1.8Hz)
β-1-20	β-1	Me		S	H,H	oil	2.21(3H,s),2.40(3H,s),3.98(2H,s),4.66(2H,s),6.60(1H,d,J=8.1Hz),7.08-7.12(2H,m),7.42(2H,d,J=8.1Hz),7.68(2H,d,J=8.1Hz)
β-1-21	β-1	Me		O	H,H	153-154	2.25(3H,s),2.49(3H,s),4.62(2H,s),5.02(2H,s),6.65-6.73(3H,m),7.50(2H,d,J=8.4Hz),7.68(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-22	β-1			S	H,H	136.5-137.5	2.22(3H,s),3.95(2H,s),4.67(2H,s),6.62(1H,d,J=8.1Hz),7.11-7.14(2H,m),7.47(2H,d,J=8.4Hz),7.60(4H,s),7.72(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-23	β-1			S	H,H	128-129.5	2.22(3H,s),3.95(2H,s),4.67(2H,s),6.62(1H,d,J=9.0Hz),7.13-7.15(2H,m),7.50-7.74(8H,m)

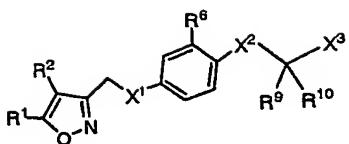
【0219】

【表 86】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
β-1-24	β-1			S	H,H	135-136	2.23(3H,s),3.84(2H,s),4.12(2H,s),4.67(2H,s),6.64(1H,d,J=9.0Hz),7.11-7.14(6H,m),7.71-7.72(4H,m)
β-1-25	β-1			S	H,H	196-197.5	2.19(3H,s),4.13(2H,s),4.55(2H,s),6.63(1H,d,J=8.4Hz),7.28(2H,m),7.41-7.43(3H,s),7.53(2H,s),7.79(2H,d,J=8.4Hz),8.31(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-26	β-1			S	H,H	137-138	2.22(3H,s),3.87(2H,s),4.16(2H,s),4.65(2H,s),6.63(1H,d,J=9.0Hz),7.14-7.21(4H,m),7.34-7.56(7H,m),7.70(2H,d,J=8.1Hz),7.78(2H,d,J=8.1Hz)
β-1-27	β-1		BuNHCH <sub>2</sub> -	S	H,H	177-178	0.84(3H,t,J=7.2Hz),1.22-1.45(4H,m),2.14(3H,s),2.56(2H,t,J=7.2Hz),3.72(2H,s),4.27(2H,s),4.63(2H,s),6.76(1H,d,J=8.4Hz),7.15-7.23(2H,m),7.91(2H,d,J=8.4Hz),8.08(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-28	β-1			S	H,H	150-152	2.24(3H,s),2.93-2.30(4H,m),3.79(2H,s),4.67(2H,s),6.65(1H,d,J=8.1Hz),7.09-7.29(7H,m),7.70(4H,s)
β-1-29	β-1			S	H,H	141.5-142.5	2.23(3H,s),3.84(2H,s),4.12(2H,s),4.67(2H,s),6.64(1H,d,J=9.0Hz),7.11-7.13(2H,m),7.24(2H,d,J=8.7Hz),7.56(2H,d,J=8.7Hz),7.71(4H,s)
β-1-30	β-1			S	H,H	130-132	2.23(3H,s),3.85(2H,s),4.13(2H,s),4.67(2H,s),6.64(1H,d,J=9.6Hz),6.99-7.15(5H,m),7.30-7.35(1H,m),7.71(4H,s)
β-1-31	β-1			S	H,H	127-128.5	2.23(3H,s),3.84(2H,s),3.84(2H,s),4.67(2H,s),6.63(1H,d,J=8.4Hz),7.11-7.14(2H,m),7.27-7.53(4H,m),7.71(4H,s)

【0220】

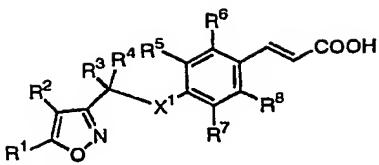
【表 87】



No	合成法	R1	R2	X1	R6		mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
β-1-32	β-1		Me	S	H		121-122	1.65(3H,d,J=6.9Hz),2.24(3H,s),4.03(2H,s),4.77(1H,q,J=6.9Hz),6.82(2H,d,J=9.0Hz),7.34(2H,d,J=9.0Hz),7.74(2H,d,J=8.4Hz),7.81(2H,d,J=8.4Hz)
β-1-33	β-1		Me	S	H		116-118	1.09(3H,t,J=7.5Hz),1.99-2.04(2H,m),2.24(3H,s),4.03(2H,s),4.56-4.60(1H,m),6.82(2H,d,J=8.7Hz),7.33(2H,d,J=8.7Hz),7.73(2H,d,J=8.5Hz),7.81(2H,d,J=8.5Hz)
β-1-34	β-1		Me	S	H		75.5-77.5	0.97(3H,t,J=7.2Hz),1.50-1.60(2H,m),1.91-2.00(2H,m),2.24(3H,s),4.03(2H,s),4.61-4.65(1H,m),6.82(2H,d,J=8.7Hz),7.35(2H,d,J=8.7Hz),7.73(2H,d,J=8.7Hz),7.81(2H,d,J=8.7Hz)
β-1-35	β-1		Me	S	nPr		85-87	0.89(3H,t,J=7.2Hz),1.51-1.63(2H,m),2.24(3H,s),2.58(2H,t,J=7.2Hz),4.03(2H,s),4.66(2H,m),6.70(1H,d,J=8.4Hz),7.17-7.24(2H,m),7.74(2H,d,J=8.6Hz),7.81(2H,d,J=8.6Hz)
β-1-36	β-1		Br	S	H		150-151	2.24(3H,s),4.03(2H,s),4.66(2H,s),6.65(1H,d,J=8.4Hz),7.21-7.26(2H,m),7.47 (2H,d,J=8.7Hz),7.97(2H,d,J=8.7Hz)

【0221】

【表 88】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
β-2-1	β-2		Me	O	H,H	H	H	H	H	224~224.5	2.35(3H,s), 5.25(2H,s), 6.32(1H,d,J=15.6Hz), 7.07(2H,d,J=8.7Hz), 7.54(2H,d,J=8.7Hz), 7.65(1H,d,J=16.2Hz), 7.78(2H,d,J=8.4Hz), 7.88(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-2	β-2		Me	O	H,H	OMe	H	H	H	235~235.5	2.38(3H,s), 3.93(3H,s), 5.30(2H,s), 6.33(1H,d,J=15.9Hz), 7.01~7.20(3H,m), 7.64(1H,d,J=15.9Hz), 7.782(2H,d,J=8.4Hz), 7.87(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-3	β-2		CO2Me	O	H,H	H	H	H	H	201~203	3.83(3H,s), 5.43(2H,s), 6.33(1H,d,J=15.9Hz), 7.06(2H,d,J=8.7Hz), 7.54(2H,d,J=8.7Hz), 7.66(1H,d,J=15.9Hz), 7.80(2H,d,J=8.7Hz), 8.10(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-4	β-2		Me	S	H,H	H	H	H	H	214.5~215.5	2.31(3H,s), 4.25(2H,s), 7.36~7.52(4H,m), 7.64(1H,d,J=15.9Hz), 7.77(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-5	β-2		OCH2CF3	O	H,H	H	H	H	H		4.86(2H,q,J=9.0Hz), 5.45(2H,s), 6.42(1H,d,J=15.9Hz), 7.14(2H,d,J=8.1Hz), 7.56(1H,d,J=15.9Hz), 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 7.97(2H,d,J=8.4Hz), 8.07(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-6	β-2		Me	NH	H,H	H	H	H	H		2.26(3H,S), 4.45(2H,d,J=5.7Hz), 6.18(1H,d,J=15.9Hz), 6.72(2H,d,J=8.4Hz), 6.82~6.90(1H,m), 7.36~7.50(3H,m), 7.91(2H,d,J=8.4Hz), 7.96(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-7	β-2		CH2OCH3	O	H,H	H	H	H	H	215~217	3.43(3H,s), 4.52(2H,s), 5.03(2H,s), 6.32(1H,d,J=15.9Hz), 7.06(2H,d,J=8.7Hz), 7.53(2H,d,J=8.7Hz), 7.65(1H,d,J=15.9Hz), 7.79(2H,d,J=8.7Hz), 7.93(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-8	β-2		H	O	H, 4-F-C6H4	H	H	H	H	211~213	5.71(1H,s), 6.38(1H,d,J=15.9Hz), 6.76(1H,s), 7.02~7.08(2H,m), 7.33~7.50(6H,m), 7.59(1H,d,J=15.9Hz), 7.72(2H,d,J=8.7Hz), 7.87(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-9	β-2		CH2OCH3	S	H,H	H	H	H	H	182~183	3.45(3H,s), 4.29(2H,s), 4.52(2H,s), 6.39(1H,d,J=16.2Hz), 7.42(2H,d,J=8.7Hz), 7.47(2H,d,J=8.7Hz), 7.63(1H,d,J=16.2Hz), 7.77(2H,d,J=8.1Hz), 7.87(2H,d,J=8.1Hz)
β-2-10	β-2		CO2Me	O	H,H	H	Me	H	H	195~196	2.46(3H,S), 3.82(3H,S), 5.40(2H,s), 6.30(1H,d,J=15.6Hz), 6.85~6.94(2H,m), 7.60(1H,d,J=8.4Hz), 7.78(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(1H,d,J=15.6Hz), 8.09(2H,d,J=8.4Hz)

【0222】

【表 8 9】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
β-2-11	β-2		CH <sub>2</sub> O CH <sub>3</sub>	O	H,H	H	Me	H	H	179-180	CDCl <sub>3</sub> δ (300 MHz) 2.46(3H,S),3.42(3H,S),4.51(2H,s),5.28(2H,s), ,6.30(1H,d,J=15.9Hz),6.87- 6.96(2H,m),7.59(1H,d,J=8.4Hz),7.78(2H,d,J =8.7Hz),7.93(2H,d,J=8.7Hz),8.02(1H,d,J=1 5.9Hz)
β-2-12	β-2		H	O	H, 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	H	H	220-221	2.41(3H,S),6.28(1H,d,J=15.9Hz),6.51(1H,S) ,6.62(1H,S),6.86-6.93(2H,m),7.06- 7.16(2H,m),7.48- 7.58(3H,m),7.70(2H,d,J=9.0Hz),7.86(2H,d,J =9.0Hz)7.97(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-13	β-2		Me	O	H,H	H	Me	H	H	206-207	2.32(3H,S),2.46(3H,S),5.22(2H,s),6.30(1H,d ,J=15.6Hz),6.86- 6.96(2H,m),7.59(1H,d,J=8.4Hz),7.76(2H,d,J =8.7Hz),7.85(2H,d,J=8.7Hz),8.02(1H,d,J=1 5.6Hz)
β-2-14	β-2		Me	S	H,H	OC F <sub>3</sub>	H	H	H	260-265	2.30(3H,S), 4.51(2H,s); 6.64(1H,d,J=16.2Hz), 7.60(1H,d,J=15.9Hz), 7.70-7.84(3H,m), 7.91(2H,d,J=8.7Hz), 7.95(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-15	β-2		Me	O	H,H	F	H	H	H	261- 262.5	2.30(3H,S), 5.43(2H,s), 6.49(1H,d,J=15.9Hz), 7.34- 7.60(2H,m), 7.54(1H,d,J=15.9Hz), 7.71(1H,d, J=12.3Hz), 7.93(2H,d,J=8.4Hz), 8.00(2H,d,J=8.4Hz),
β-2-16	β-2		Me	O	H,H	F	H	F	H		2.35(3H,S), 5.36(2H,s), 6.61(1H,d,J=16.2Hz), 7.51(1H,d,J=16.2Hz), 7.62(2H,d,J=9.6Hz), 7.93(2H,d,J=8.1Hz), 8.00(2H,d,J=8.1Hz),
β-2-17	β-2		H	S	H, 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	H	H	195-196	2.37(3H,S),5.70(1H,S),6.32(1H,d,J=15.9Hz ,6.70(1H,S),7.01-7.10(2H,m),7.13- 7.20(2H,m),7.42- 7.52(3H,m),7.72(2H,d,J=8.4Hz),7.87(2H,d,J =8.4Hz)7.95(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-18	β-2		Me	S	H,H	H	Me	H	H	218-219	2.28(3H,S),2.36(3H,S),4.42(2H,s),6.42(1H,d ,J=15.9Hz),7.24- 7.34(2H,m),7.67(1H,d,J=8.1Hz),7.74(1H,d,J =15.9Hz),7.91(2H,d,J=8.7Hz),7.96(2H,d,J =8.7Hz)
β-2-19	β-2		CH <sub>2</sub> O Me	S	H,H	H	Me	H	H	184.5- 187	2.42(3H,S),3.44(3H,S),4.29(2H,s),4.51(2H,s) ,6.35(1H,d,J=15.9Hz),7.25- 7.27(2H,m),7.52(1H,d,J=9.0Hz),7.76(2H,d,J =8.4Hz),7.86(2H,d,J=8.4Hz),7.99(1H,d,J=1 5.9Hz)
β-2-20	β-2		H	S	H, 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	191.5- 193.5	5.71(1H,s),6.39(1H,d,J=16.2Hz),6.69(1H,s), 7.02-7.08(2H,m),7.32- 7.49(6H,m),7.68(1H,d,J=16.2Hz),7.71(2H,d, J=8.4Hz),7.86(2H,d,J=8.4Hz)

【0223】

【表90】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
β-2-21	β-2		CO <sub>2</sub> Me	S	H,H	H	Me	H	H	171-172.5	2.43(3H,s), 3.88(3H,s), 4.41(2H,s), 6.35(1H,d, J=16.2Hz), 7.27(2H,m), 7.53(1H,d,J=8.7Hz), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 8.00(1H,d,J=16.2Hz), 8.04(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-22	β-2		CO <sub>2</sub> Me	S	H,H	H	H	H	H	161.5-163	3.88(3H,s), 4.43(2H,s), 6.41(1H,d,J=16.2Hz), 7.42-, 7.50(4H,m), 7.72(1H,d,J=16.2Hz), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 8.04(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-23	β-2		Me	S	H,H	F	H	H	H	219-220.5	2.32(3H,s), 4.19(2H,s), 6.40(1H,d,J=15.9Hz), 7.23-7.27(2H,m), 7.44-, 7.50(1H,m), 7.58(1H,d,J=15.9Hz), 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 7.82(2H,d,J=8.4Hz)
β-2-24	β-2		Me	S	H,H	O <sub>M</sub> e	H	H	H	209-210	2.31(3H,s), 3.94(3H,s), 4.18(2H,s), 6.40(1H,d,J=15.9Hz), 7.02(1H,d,J=1.5Hz), 7.10(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 7.42(1H,d,J=7.8Hz), 7.63(1H,d,J=15.9Hz), 7.74(2H,d,J=8.1Hz), 7.82(2H,d,J=8.1Hz)
β-2-25	β-2		CF <sub>3</sub>	S	H,H	H	Me	H	H	194-196	2.42(3H,S), 4.27(2H,s), 6.32(1H,d,J=15.9Hz), 7.25-, 7.28(2H,m), 7.51(1H,d,J=8.7Hz), 7.79(2H,d,J=8.4Hz), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 7.91(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-26	β-2		CH <sub>2</sub> OEt <sub>t</sub>	S	H,H	H	Me	H	H	178-180	1.27(3H,t,J=6.9Hz), 2.43(3H,S), 3.60(2H,q,J=6.9Hz), 4.30(2H,s), 4.56(2H,s), 6.34(1H,d,J=15.9Hz), 7.25-, 7.28(2H,m), 7.75(2H,d,J=8.4Hz), 7.87(2H,d,J=8.4Hz), 7.99(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-27	β-2		Me	S	H,H	H	O <sub>M</sub> e	H	H	199-201	2.30(3H,S), 3.89(2H,s), 4.22(2H,s), 6.47(1H,d,J=16.2Hz), 6.96-, 7.00(2H,m), 7.43(1H,d,J=8.4Hz), 7.75(2H,d,J=8.7Hz), 7.82(2H,d,J=8.7Hz), 7.92(1H,d,J=16.2Hz)
β-2-28	β-2		Me	S	H,H	H	OEt	H	H	215-216	1.50(3H,t,J=7.2Hz), 2.31(3H,s), 4.16(3H,q,J=7.2Hz), 4.20(2H,s), 6.39(1H,d,J=15.9Hz), 6.99(1H,d,J=1.2Hz), 7.10(1H,dd,J=1.2Hz,7.8Hz), 7.44(1H,d,J=7.8Hz), 7.70(1H,d,J=15.9Hz), 7.74(2H,d,J=8.7Hz), 7.82(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-29	β-2		Me	S	H,H	O <sub>M</sub> e	H	Br	H	246-247	2.30(3H,s), 3.86(3H,s), 4.18(2H,s), 6.70(1H,d,J=15.9Hz), 7.39(1H,s), 7.51(1H,d,J=15.9Hz), 7.58(1H,s), 7.90(4H,s)
β-2-30	β-2		Me	S	H,H	H	O <sub>M</sub> e	H	O <sub>Me</sub>	176.5-178	2.301(3H,S), 3.879(6H,s), 4.527(2H,s), 6.637(1H,d,J=16.2Hz), 6.761(2H,s), 7.848(1H,d,J=16.2Hz), 7.906(2H,d,J=8.7Hz), 7.964(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-31	β-2		Me	S	H,H	Br	H	H	H	220.5-222	2.310(3H,S), 4.515(2H,s), 6.535(1H,d,J=15.9Hz), 7.535(1H,d,J=15.9Hz), 7.615(1H,d,J=8.4Hz), 7.75-8.10(6H,m),
β-2-32	β-2		Me	S	H,H	OEt	H	Br	H	228-229	1.36(3H,t,J=6.6Hz), 2.30(3H,s), 4.14(2H,q,J=6.6Hz), 4.21(2H,s), 6.69(1H,d,J=15.6Hz), 7.37(1H,s), 7.50(1H,d,J=15.6), 7.56(1H,s), 7.90(4H,s)

【0224】

【表91】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	mp	NMR(CDCl <sub>3</sub> or DMSO-d <sub>6</sub> )
β-2-33	β-2		Me	S	H,H	Br	H	Br	H	243-245	2.33(3H,s), 4.16(2H,s), 6.41(1H,d,J=15.9Hz), 7.47(1H,d,J=15.9Hz), 7.74(2H,br.s), 7.75(2H,d,J=8.4Hz), 7.81(2H,d,J=8.7Hz)
β-2-34	β-2		H	S	H,H	H	Me	H	H	186-188	2.41(3H,s), 4.20(2H,s), 6.33(1H,d,J=15.9Hz), 6.53(1H,s), 7.19-7.21(2H,m), 7.40-7.45(2H,m), 7.51(1H,d,J=9.0Hz), 7.65-7.70(2H,m), 7.98(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-35	β-2		H	S	H,H	O Me e	H	H	H	185-187.5	3.94(3H,s), 4.19(2H,s), 6.39(1H,d,J=15.9Hz), 6.54(1H,s), 7.08(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 7.32(1H,d,J=8.1Hz), 7.40-7.44(2H,m), 7.62-7.67(2H,m), 7.68(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-36	β-2		Me	S	H,H	O Me e	H	O Me	H	241.5-242.5	2.28(3H,s), 3.78(6H,s), 4.04(2H,s), 6.66(1H,d,J=15.9Hz), 6.98(2H,brs), 7.54(1H,d,J=15.9Hz), 7.91(4H,brs)
β-2-37	β-2		Me	S	H,H	O Me e	H	Cl	H	234.5-235.5	2.30(3H,s), 3.06(3H,s), 4.17(2H,s), 6.71(1H,d,J=15.9Hz), 7.36(1H,brs), 7.45(1H,brs), 7.52(1H,d,J=15.9Hz), 7.80-8.00(4H,m)
β-2-38	β-2		H	S	H,H	H	Me	H	H	179.5-181.5	2.40(3H,s), 4.12(2H,s), 6.31(1H,d,J=15.9Hz), 6.66(1H,s), 7.19-7.21(2H,m), 7.50(1H,d,J=8.4), 7.72(2H,d,J=8.1Hz), 7.87(2H,d,J=8.1Hz), 7.90(1H,d,J=15.9)
β-2-39	β-2		H	S	H,H	O Me e	H	H	H	207-209	3.95(3H,s), 4.21(2H,s), 6.39(1H,d,J=16.2Hz), 6.68(1H,s), 7.02(1H,d,J=1.5Hz), 7.08(1H,dd,J=1.5Hz,8.1Hz), 7.33(2H,d,J=8.1Hz), 7.62(1H,d,J=16.2Hz), 7.72(2H,d,J=8.1Hz), 7.86(2H,d,J=8.1)
β-2-40	β-2		CH <sub>2</sub> OEt t	S	H,H	O Me e	H	H	H	188-190	1.27(3H,t,J=7.2Hz), 3.62(2H,q,J=7.2Hz), 3.94(3H,s), 4.28(2H,s), 4.58(2H,s), 6.41(1H,d,J=15.9Hz), 7.00(1H,d,J=1.5Hz), 7.12(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 7.45(1H,d,J=8.1Hz), 7.72(1H,d,J=15.9Hz), 7.75(2H,d,J=8.1Hz), 7.86(1H,d,J=8.1Hz)
β-2-41	β-2		CH <sub>2</sub> OEt t	O	H,H	O Me e	H	H	H	203-204	1.21(3H,t,J=7.2Hz), 3.59(2H,q,J=7.2Hz), 3.910(3H,s), 4.61(2H,s), 5.35(2H,s), 6.31(1H,d,J=15.9Hz), 7.06-7.14(3H,m), 7.64(1H,d,J=15.9Hz), 7.77(2H,d,J=8.1Hz), 7.94(1H,d,J=8.1Hz)
β-2-42	β-2		CH <sub>2</sub> OEt t	O	H,H	H	Me	H	H	189-191	1.22(3H,t,J=7.2Hz), 2.46(3H,s), 3.59(2H,q,J=7.2Hz), 4.55(2H,s), 5.29(2H,s), 6.30(1H,d,J=15.9Hz), 6.88-6.93(2H,m), 7.59(1H,d,J=8.7Hz), 7.77(2H,d,J=8.1Hz), 7.94(2H,d,J=8.1Hz), 8.01(1H,d,J=15.9Hz)
β-2-43	β-2		Me	S	H,H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	236-237	2.28(3H,s), 4.57(2H,s), 6.69(1H,d,J=15.9Hz), 7.84(1H,d,J=15.9Hz), 7.82-8.08(7H,m)
β-2-44	β-2		Me	S	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	189-190	2.30(3H,s), 4.56(2H,s), 6.64(1H,d,J=15.6Hz), 7.68-7.83(3H,m), 7.91(2H,d,J=8.7Hz), 7.97(2H,d,J=8.7Hz), 8.01(1H,d,J=8.4Hz)

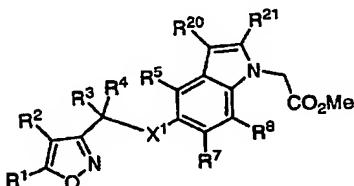
【0225】

【表92】

No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R6	R7	R8	mp	NMR(CDCI3 or DMSO-d6)
$\beta$ -2-45	$\beta$ -2		Me	S	H,H	OMe	H	H	Me		2.30(3H,s), 2.36(3H,s), 3.91(3H,s), 4.17(2H,s), 6.31(1H,d,J=15.9Hz), 7.03(1H,s), 7.24(1H,s), 7.72-7.83(4H,m), 7.90(1H,d,J=15.9Hz)
$\beta$ -2-46	$\beta$ -2		CH2OMe	S	H,H	OMe	H	H	H		3.45(3H,s), 3.93(3H,s), 4.26(2H,s), 4.53(2H,s), 6.39(1H,d,J=15.9Hz), 7.01-7.11(2H,m), 7.42(1H,d,J=7.8Hz), 7.63(1H,d,J=15.9Hz), 7.76(2H,d,J=8.1Hz), 7.86(2H,d,J=8.1Hz)
$\beta$ -2-47	$\beta$ -2		Me	S	H,H	H	Cl	H	H	225-226	2.29(3H,s), 4.52(2H,s), 6.61(1H,d,J=15.9Hz), 7.41(1H,dd,J=8.4Hz,1.8Hz), 7.63(1H,d,J=1.8Hz), 7.81(1H,d,J=15.9Hz), 7.89(1H,d,J=8.4Hz), 7.91(2H,d,J=8.7Hz), 7.96(2H,d,J=8.7Hz)
$\beta$ -2-49	$\beta$ -2		Me	S	H,H	H	F	H	H	221-222	2.29(3H,s), 4.51(2H,s), 6.56(1H,d,J=16.2Hz), 7.24-7.47(2H,m), 7.59(1H,d,J=16.2Hz), 7.78(1H,t,J=8.1Hz), 7.90(2H,d,J=8.7Hz), 7.96(2H,d,J=8.7Hz)
$\beta$ -2-50	$\beta$ -2		Me	S	H,H	Me	H	Me	H	241-241.5	2.19(3H,s), 2.39(6H,s), 4.01(2H,s), 6.53(1H,d,J=14.4Hz), 7.40-7.54(3H,m), 7.92(4H,brs)
$\beta$ -2-51	$\beta$ -2		Me	S	H,H	Cl	H	H	H		2.33(3H,s), 4.24(2H,s), 6.39(1H,d,J=15.9Hz), 7.41(1H,dd,J=1.5Hz), 8.4Hz), 7.53-7.55(2H,m), 7.56(1H,d,J=15.9Hz), 7.75(2H,d,J=8.4Hz), 7.84(2H,d,J=8.4Hz)

【0226】

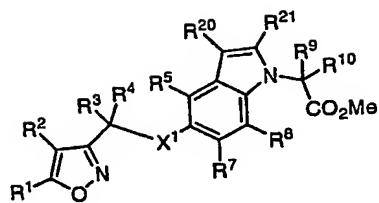
【表93】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R20	R21	mp	NMR(CDCI3 or DMSO-d6)
$\alpha$ -11-1	$\alpha$ -11		Me	O	H,H	H	H	H	H	H		2.34(3H,s), 3.75(3H,s), 4.83(2H,s), 5.23(2H,s), 6.51(1H,d,J=3.0Hz), 6.97(1H,dd,J=2.4,9.0Hz), 7.08(1H,d,J=3.0Hz), 7.16(1H,d,J=9.0Hz), 7.27(1H,d,J=2.4Hz), 7.75(2H,d,J=9.0Hz), 7.85(2H,d,J=9.0Hz).

【0227】

【表94】



No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
AA-1		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	H	H
AA-2		Me	O	H,H	H	H	H	Me	H	H	H
AA-3		Me	S	H,H	H	H	H	Me	H	H	H
AA-4		Me	O	H,H	H	H	H	Et	H	H	H
AA-5		Me	S	H,H	H	H	H	Et	H	H	H
AA-6		Me	O	H,H	H	H	H	nPr	H	H	H
AA-7		Me	S	H,H	H	H	H	nPr	H	H	H
AA-8		Me	O	H,H	H	H	H	Me	Me	H	H
AA-9		Me	S	H,H	H	H	H	Me	Me	H	H
AA-10		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	H	Me
AA-11		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	H	Me
AA-12		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	H	OMe

【0228】

【表95】

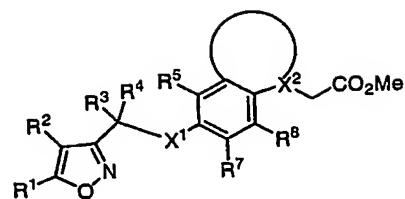
No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
AA-13		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	H	OMe
AA-14		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	Me	Me
AA-15		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	Me	Me
AA-16		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	Me	H
AA-17		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	Me	H
AA-18		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	Et	H
AA-19		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	Et	H
AA-20		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	nPr	H
AA-21		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	nPr	H
AA-22		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
AA-23		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
AA-24		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H
AA-25		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H
AA-26		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H
AA-27		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H

【表 96】

No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
AA-28		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H
AA-29		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H
AA-30		Me	O	H,H	H	OMe	H	H	H		H
AA-31		Me	S	H,H	H	OMe	H	H	H		H
AA-32		Me	O	H,H	H	Me	H	H	H		H
AA-33		Me	S	H,H	H	Me	H	H	H		H
AA-34		Me	O	H,H	H	H	Me	H	H		H
AA-35		Me	S	H,H	H	H	OMe	H	H		H
AA-36		Me	O	H,H	H	H	OMe	H	H		H
AA-37		Me	S	H,H	H	H	Me	H	H		H
AA-38		MeOCH <sub>2</sub> 2	O	H,H	H	H	H	H	H		H
AA-39		MeOCH <sub>2</sub> 2	S	H,H	H	H	H	H	H		H
AA-40		EtOCH <sub>2</sub>	O	H,H	H	H	H	H	H		H
AA-41		EtOCH <sub>2</sub>	S	H,H	H	H	H	H	H		H

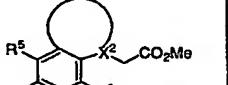
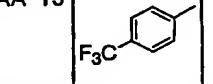
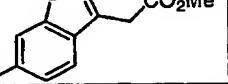
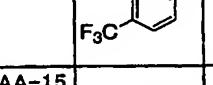
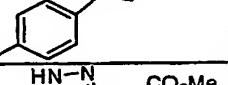
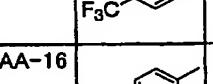
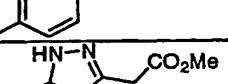
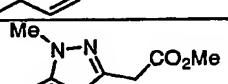
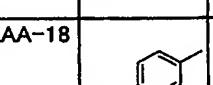
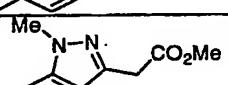
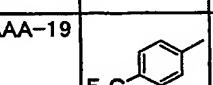
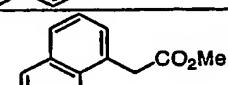
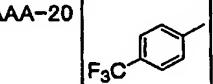
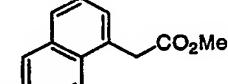
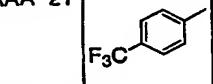
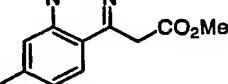
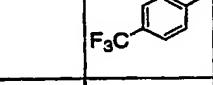
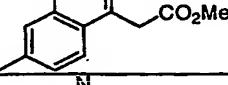
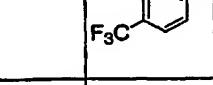
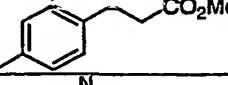
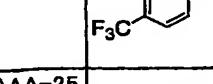
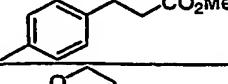
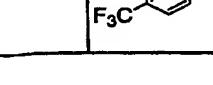
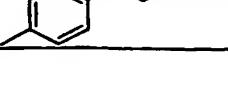
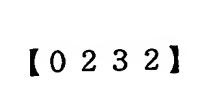
【0230】

【表 97】



No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
AAA-1		Me	O	H,H	
AAA-2		Me	S	H,H	
AAA-3		Me	O	H,H	
AAA-4		Me	S	H,H	
AAA-5		Me	O	H,H	
AAA-6		Me	S	H,H	
AAA-7		Me	O	H,H	
AAA-8		Me	S	H,H	
AAA-9		Me	O	H,H	
AAA-10		Me	S	H,H	
AAA-11		Me	O	H,H	
AAA-12		Me	S	H,H	

【表 98】

No	R1	R2	X1	R3,R4	
AAA-13		Me	O	H,H	
AAA-14		Me	S	H,H	
AAA-15		Me	O	H,H	
AAA-16		Me	S	H,H	
AAA-17		Me	O	H,H	
AAA-18		Me	S	H,H	
AAA-19		Me	O	H,H	
AAA-20		Me	S	H,H	
AAA-21		Me	O	H,H	
AAA-22		Me	S	H,H	
AAA-23		Me	O	H,H	
AAA-24		Me	S	H,H	
AAA-25		Me	O	H,H	

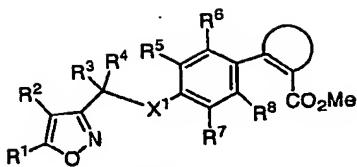
【表99】

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
AAA-26		Me	S	H,H	
AAA-27		Me	O	H,H	
AAA-28		Me	S	H,H	
AAA-29		Me	O	H,H	
AAA-30		Me	S	H,H	
AAA-31		Me	O	H,H	
AAA-32		Me	S	H,H	
AAA-33		Me	O	H,H	
AAA-34		Me	S	H,H	
AAA-35		Me	O	H,H	
AAA-36		Me	S	H,H	
AAA-37		Me	O	H,H	
AAA-38		Me	S	H,H	

【表100】

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
AAA-39		Me	O	H,H	
AAA-40		Me	S	H,H	
AAA-41		Me	O	H,H	
AAA-42		Me	S	H,H	
AAA-43		Me	O	H,H	
AAA-44		Me	S	H,H	
AAA-45		Me	O	H,H	
AAA-46		Me	S	H,H	
AAA-47		Me	O	H,H	
AAA-48		Me	S	H,H	
AAA-49		Me	O	H,H	
AAA-50		Me	S	H,H	

【表101】



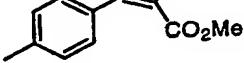
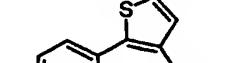
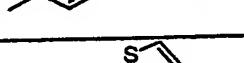
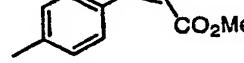
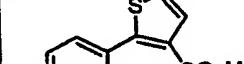
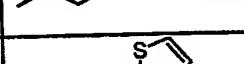
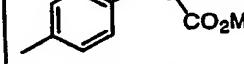
No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure	mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
α-12-1	α-12		Me	S	H,H			2.29(3H,s),3.74(3H,s),4.21(2H,s),7.23-7.52(6H,m),7.74(2H,d,J=8.7Hz),7.83(2H,d,J=8.7Hz).

【0235】

【表102】

Chemical structure of compound AAAAA-X:

**Table 102: Compound AAAAA-X**

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
AAAA-1	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	Me	O	H,H	
AAAA-2	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	MeOCH <sub>2</sub>	O	H,H	
AAAA-3	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	MeOCH <sub>2</sub>	S	H,H	
AAAA-4	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	EtOCH <sub>2</sub>	O	H,H	
AAAA-5	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	EtOCH <sub>2</sub>	S	H,H	
AAAA-6	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	Me	O	H,H	
AAAA-7	<chem>F3C-C6=CC=C(C=C6)C=C</chem>	Me	S	H,H	

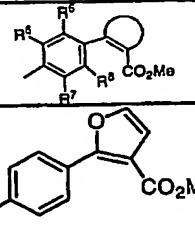
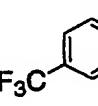
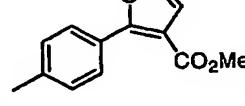
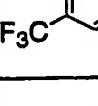
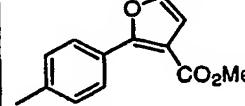
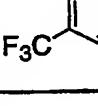
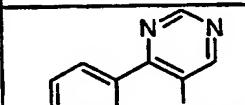
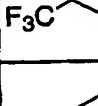
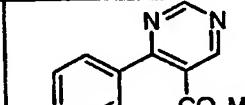
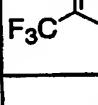
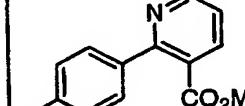
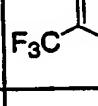
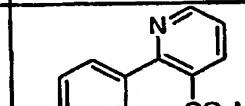
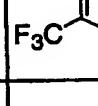
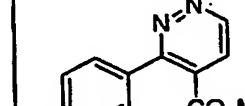
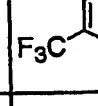
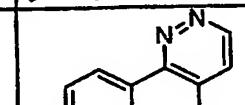
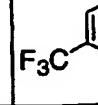
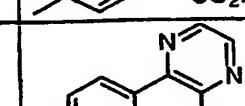
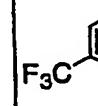
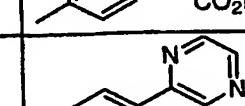
【0236】

【表103】

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
AAAA-8		Me	O	H,H	
AAAA-9		Me	S	H,H	
AAAA-10		Me	O	H,H	
AAAA-11		Me	S	H,H	
AAAA-12		Me	O	H,H	
AAAA-13		Me	S	H,H	
AAAA-14		Me	O	H,H	
AAAA-15		Me	S	H,H	
AAAA-16		Me	O	H,H	
AAAA-17		Me	S	H,H	
AAAA-18		Me	O	H,H	
AAAA-19		Me	S	H,H	
AAAA-20		Me	O	H,H	
AAAA-21		Me	S	H,H	

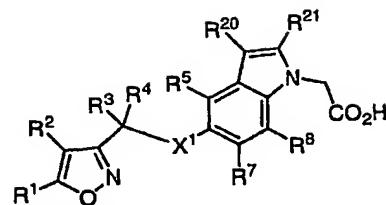
【0237】

【表104】

No	R1	R2	X1	R3,R4	
AAAAA-22		Me	O	H,H	
AAAAA-23		Me	S	H,H	
AAAAA-24		Me	O	H,H	
AAAAA-25		Me	S	H,H	
AAAAA-26		Me	O	H,H	
AAAAA-27		Me	S	H,H	
AAAAA-28		Me	O	H,H	
AAAAA-29		Me	S	H,H	
AAAAA-30		Me	O	H,H	
AAAAA-31		Me	S	H,H	

【0238】

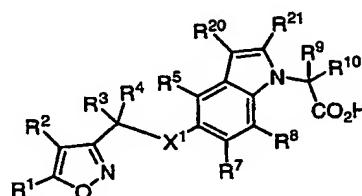
【表105】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R20	R21	mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
B-3-1	β-3		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	159-160	2.34(3H,s), 4.88(2H,s), 5.23(2H,s), 6.52(1H,d,J=3.0Hz), 6.98(1H,dd,J=2.4,9.0Hz), 7.08(1H,d,J=8.0Hz), 7.17(1H,d,J=9.0Hz), 7.27(1H,d,J=2.4Hz), 7.75(2H,d,J=8.4Hz), 7.84(2H,d,J=8.4 Hz).
B-4-1	β-4		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	139-141	2.23(3H,s), 4.18(2H,s), 4.79(2H,s), 6.36(1H,d,J=2.7Hz), 7.12-7.36 (2H,m), 7.63(1H,s), 7.90(2H,d,J=9.0Hz), 7.94(2H,d,J=9.0 Hz).

【0239】

【表106】



No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
BB-1		Me	O	H,H	H	H	H	Me	H	H	H
BB-2		Me	S	H,H	H	H	H	Me	H	H	H
BB-3		Me	O	H,H	H	H	H	Et	H	H	H
BB-4		Me	S	H,H	H	H	H	Et	H	H	H
BB-5		Me	O	H,H	H	H	H	nPr	H	H	H
BB-6		Me	S	H,H	H	H	H	nPr	H	H	H

【0240】

【表107】

No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
BB-7		Me	O	H,H	H	H	H	Me	Me	H	H
BB-8		Me	S	H,H	H	H	H	Me	Me	H	H
BB-9		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	H	Me
BB-10		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	H	Me
BB-11		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	H	OMe
BB-12		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	H	OMe
BB-13		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	Me	Me
BB-14		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	Me	Me
BB-15		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	Me	H
BB-16		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	Me	H
BB-17		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	Et	H
BB-18		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	Et	H
BB-19		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	nPr	H
BB-20		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	nPr	H
BB-21		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H

【0241】

出証特2004-3122706

【表108】

No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
BB-22		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH2CH2NMe2	H
BB-23		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH2CONH2	H
BB-24		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH2CONH2	H
BB-25		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH2CH2OH	H
BB-26		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH2CH2OH	H
BB-27		Me	O	H,H	H	H	H	H	H	CH2CH2OMe	H
BB-28		Me	S	H,H	H	H	H	H	H	CH2CH2OMe	H
BB-29		Me	O	H,H	H	OMe	H	H	H	H	H
BB-30		Me	S	H,H	H	OMe	H	H	H	H	H
BB-31		Me	O	H,H	H	Me	H	H	H	H	H
BB-32		Me	S	H,H	H	Me	H	H	H	H	H
BB-33		Me	O	H,H	H	H	Me	H	H	H	H
BB-34		Me	S	H,H	H	H	OMe	H	H	H	H
BB-35		Me	O	H,H	H	H	OMe	H	H	H	H
BB-36		Me	S	H,H	H	H	Me	H	H	H	H

【0242】

出証特2004-3122706

【表109】

No	R1	R2	X1	R3,R4	R5	R7	R8	R9	R10	R20	R21
BB-37		MeOCH <sub>2</sub>	O	H,H	H	H	H	H	H	H	H
BB-38		MeOCH <sub>2</sub>	S	H,H	H	H	H	H	H	H	H
BB-39		EtOCH <sub>2</sub>	O	H,H	H	H	H	H	H	H	H
BB-40		EtOCH <sub>2</sub>	S	H,H	H	H	H	H	H	H	H

【0243】

【表110】

$$\text{R}^1-\text{O}-\text{C}_2=\text{N}-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^3,\text{R}^4)-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^5,\text{R}^7)-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^8)-\text{X}^2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$$

No	R1	R2	X1	R3,R4	
BBB-1		Me	O	H,H	
BBB-2		Me	S	H,H	
BBB-3		Me	O	H,H	
BBB-4		Me	S	H,H	
BBB-5		Me	O	H,H	
BBB-6		Me	S	H,H	
BBB-7		Me	O	H,H	

【0244】

【表111】

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
BBB-8		Me	S	H,H	
BBB-9		Me	O	H,H	
BBB-10		Me	S	H,H	
BBB-11		Me	O	H,H	
BBB-12		Me	S	H,H	
BBB-13		Me	O	H,H	
BBB-14		Me	S	H,H	
BBB-15		Me	O	H,H	
BBB-16		Me	S	H,H	
BBB-17		Me	O	H,H	
BBB-18		Me	S	H,H	
BBB-19		Me	O	H,H	
BBB-20		Me	S	H,H	

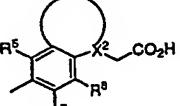
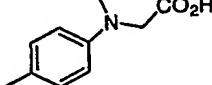
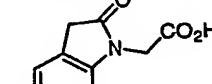
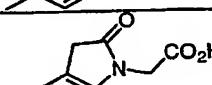
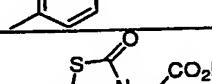
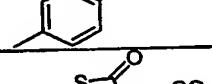
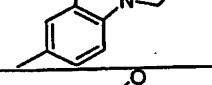
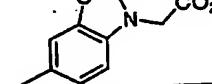
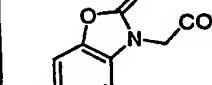
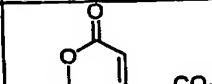
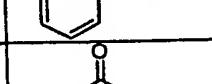
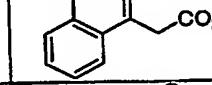
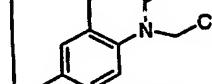
【0245】

【表112】

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
BBB-21		Me	O	H,H	
BBB-22		Me	S	H,H	
BBB-23		Me	O	H,H	
BBB-24		Me	S	H,H	
BBB-25		Me	O	H,H	
BBB-26		Me	S	H,H	
BBB-27		Me	O	H,H	
BBB-28		Me	S	H,H	
BBB-29		Me	O	H,H	
BBB-30		Me	S	H,H	
BBB-31		Me	O	H,H	
BBB-32		Me	S	H,H	
BBB-33		Me	O	H,H	

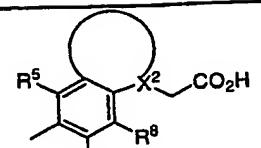
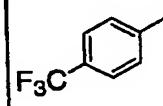
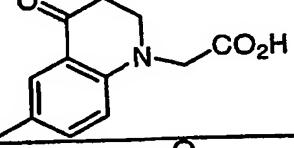
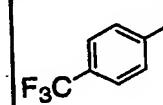
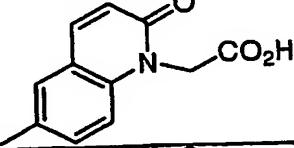
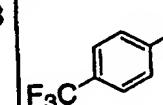
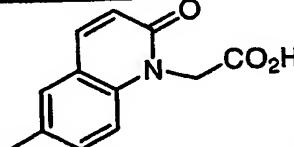
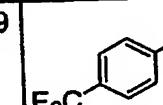
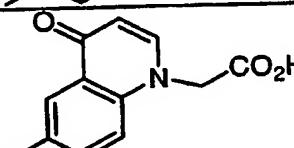
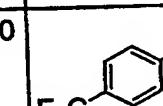
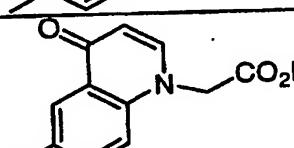
【0246】

【表113】

No	R1	R2	X1	R3,R4	
BBB-34		Me	S	H,H	
BBB-35		Me	O	H,H	
BBB-36		Me	S	H,H	
BBB-37		Me	O	H,H	
BBB-38		Me	S	H,H	
BBB-39		Me	O	H,H	
BBB-40		Me	S	H,H	
BBB-41		Me	O	H,H	
BBB-42		Me	S	H,H	
BBB-43		Me	O	H,H	
BBB-44		Me	S	H,H	
BBB-45		Me	O	H,H	

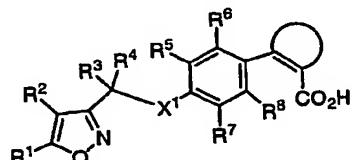
【0247】

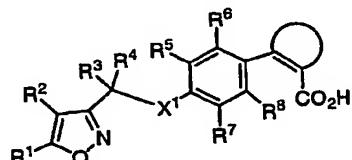
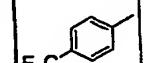
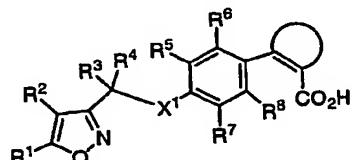
【表114】

No	R1	R2	X1	R3,R4	
BBB-46		Me	S	H,H	
BBB-47		Me	O	H,H	
BBB-48		Me	S	H,H	
BBB-49		Me	O	H,H	
BBB-50		Me	S	H,H	

【0248】

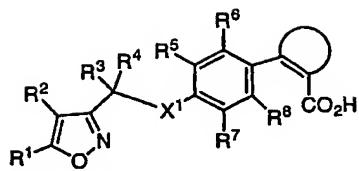
【表115】



No	合成法	R1	R2	X1	R3,R4		mp	NMR(CDCl3 or DMSO-d6)
β-5-1	β-5		Me	S	H,H		208-209	2.52(3H,s), 4.20(2H,s), 7.26(1H,d,J=5.4Hz), 7.41(2H,d,J=8.7Hz), 7.45(2H,d,J=8.7Hz), 7.54(1H,d,J=5.4Hz), 7.72(2H,d,J=8.4Hz), 7.81(2H,d,J=8.4Hz).

【0249】

【表116】



No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
BBBBB-1		Me	O	H,H	
BBBBB-2		MeOCH <sub>2</sub>	O	H,H	
BBBBB-3		MeOCH <sub>2</sub>	S	H,H	
BBBBB-4		EtOCH <sub>2</sub>	O	H,H	
BBBBB-5		EtOCH <sub>2</sub>	S	H,H	
BBBBB-6		Me	O	H,H	
BBBBB-7		Me	S	H,H	
BBBBB-8		Me	O	H,H	
BBBBB-9		Me	S	H,H	
BBBBB-10		Me	O	H,H	
BBBBB-11		Me	S	H,H	
BBBBB-12		Me	O	H,H	

【0250】

【表117】

No	R1	R2	X1	R3,R4	Chemical Structure
BBBB-13		Me	S	H,H	
BBBB-14		Me	O	H,H	
BBBB-15		Me	S	H,H	
BBBB-16		Me	O	H,H	
BBBB-17		Me	S	H,H	
BBBB-18		Me	O	H,H	
BBBB-19		Me	S	H,H	
BBBB-20		Me	O	H,H	
BBBB-21		Me	S	H,H	
BBBB-22		Me	O	H,H	
BBBB-23		Me	S	H,H	
BBBB-24		Me	O	H,H	
BBBB-25		Me	S	H,H	
BBBB-26		Me	O	H,H	

【0251】

出証特2004-3122706

【表118】

No	R1	R2	X1	R3,R4	
BBBB-27		Me	S	H,H	
BBBB-28		Me	O	H,H	
BBBB-29		Me	S	H,H	
BBBB-30		Me	O	H,H	
BBBB-31		Me	S	H,H	

## 【0252】

試験例1 PPAR $\delta$ および $\alpha$ に対する転写活性化試験

PPAR遺伝子転写活性化アッセイはキメラ転写因子による核内レセプターの活性検出系を用いた。すなわち酵母の転写因子であるGAL4のDNA結合ドメインとレセプターのリガンド結合ドメインとの融合蛋白質を発現するプラスミドおよびレポータープラスミドの2つのプラスミドをCHO細胞へ一過性にトランスフェクションし、レポータープラスミドにコードされているGAL4の認識配列を含むプロモーターの活性を指標によりレセプターの活性化度を検出するものである。

## 【0253】

プラスミド：ヒトPPAR $\delta$ （hPPAR $\delta$ ）および $\alpha$ （hPPAR $\alpha$ ）のリガンド結合領域（ $\delta$ ：aa 139～C末端； $\alpha$ ：aa 167～C末端）はHuman Universal Quick-Clone cDNA（C LONTECH社）を用いてPCR增幅により得た。増幅されたcDNAはそれぞれpCR2.1-TOPOベクター（Invitrogen社）にサブクローニングした後、シークエンスを行い塩基配列を確認した。得られた各々のcDNAフラグメントをさらにpBINDベクター（Promega社）にサブクローニングすることにより、酵母転写因子GAL4のDNA結合ドメインとの融合蛋白質を発現するプラスミドを構築した。レポータープラスミドはpG5lucベクター（Promega社）を使用した。

## 【0254】

細胞培養およびトランスフェクション：CHO細胞を10%FBS- $\alpha$ MEM中で培養した。96ウェルプレート（Costar社）を用いて、トリプシン処理にて剥離したCHO細胞を1ウェル当たり20000個、および上記の手順にて得られた2つのプラスミドを1ウェル当たりそれぞれ25ngを製造者のインストラクションに従いFuGene試薬（Roche社）を用

いてトランスフェクションた。

【0255】

転写活性化能の測定：上記手順にてトランスフェクションしたCHO細胞をDMSOに溶解した試験化合物があらかじめ0.5μlスポットされた各ウェルに100μlずつ分注した。細胞と試験化合物は共に24時間CO<sub>2</sub>インキュベーター内にて培養した後、ルシフェラーゼ発光基質ピッカジーンLT2.0（東洋インキ社）を1ウェル当たり100μl添加することによってルシフェラーゼ活性を測定した。測定はLUMINOUS CT-9000D（DIA-IATRON社）を用いた。

【0256】

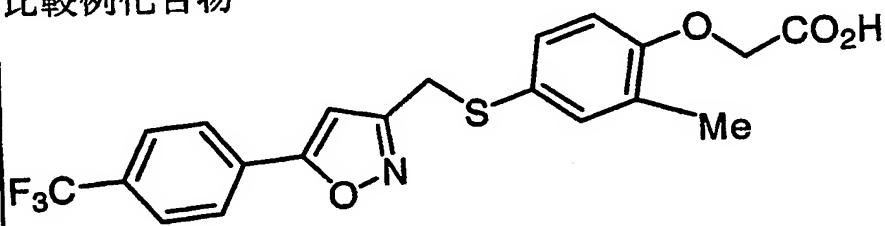
PPAR $\delta$ については、得られた発光量から飽和発光量の1/2量を示す試験化合物の濃度をエクセルにて計算し、試験化合物のPPAR $\delta$ 活性化作用におけるEC<sub>50</sub>値を算出した。結果を表119に示す。

【0257】

PPAR $\alpha$ については試験化合物の濃度1μMおよび10μMにおいて、DMSOを対照として発光量が何倍になったかを算出し、上昇率とした。結果を表120に示す。

【0258】

【表119】

No.	EC <sub>50</sub> (nM)	hPPAR $\delta$
比較例化合物		37
		
$\alpha$ -7-3-1	9.5	
$\beta$ -1-3	9.9	
$\beta$ -1-15	1.5	
$\beta$ -1-8	11	
$\beta$ -4-1	16	
$\beta$ -5-1	14	

【0259】

【表120】

No.	hPPAR $\alpha$	
	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M
$\beta$ -1-32	22.9	44.5
$\beta$ -1-33	18.4	40.7

## 【0260】

## 試験例2 CYP2C9酵素阻害試験

CYP2C9酵素阻害試験は、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2C9の典型的な反応であるトルブタミド4位水酸化活性を指標にして行う。

## 【0261】

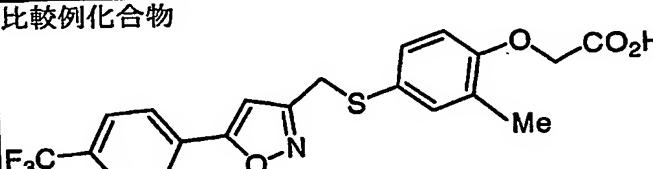
反応条件は以下のとおり：基質、5  $\mu$ M トルブタミド ( $^{14}$ C標識化合物)；反応時間、30分；反応温度、37°C；蛋白濃度、0.25 mg/mL（ヒト肝ミクロソーム、15 p o l、Lot. 210296、米国XenoTech社）。

## 【0262】

HEPES Buffer (pH 7.4) 中に蛋白（ヒト肝ミクロソーム）、薬物溶液、基質を上記の組成で加え、反応の補酵素であるNADPHを添加して反応を開始する。所定の時間反応後、2N 塩酸溶液を加え除蛋白することによって反応を停止する。クロロホルムで残存する基質薬物および生成する代謝物を抽出し、溶媒を留去したものをメタノールで再溶解する。これをTLCにスポットして、クロロホルム：メタノール：酢酸=90:10:1で展開し、イメージングプレートに約14~20時間コンタクトさせた後、BAS 2000で解析する。代謝物であるトルブタミド4位水酸化体の生成活性について、薬物を溶解した溶媒を反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、被検薬物溶液を加えたものの残存活性（%）を算出する。

## 【0263】

【表121】

No.	EC <sub>50</sub> (nM) HPPAR $\delta$	残存活性 (%) CYP2C9
比較例化合物 	37	28
$\beta$ -2-38	35	47

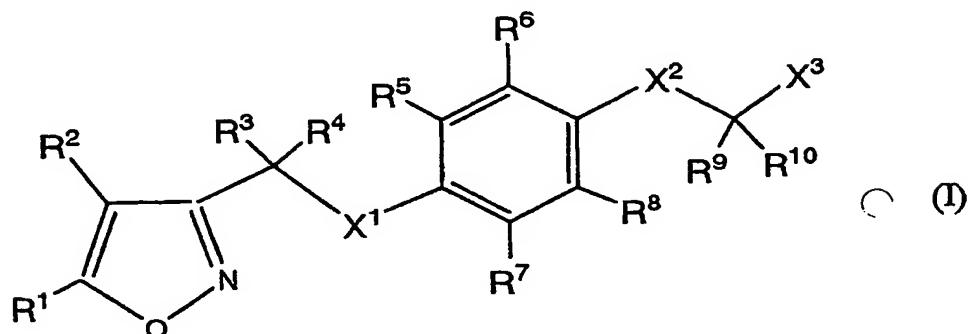
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 ペルオキシソーム増殖活性化受容体アゴニストとして有用な化合物を提供する。

【解決手段】式(I)：

【化1】



(式中、  
 $R^1 \sim R^{10}$ は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、 $X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{11}-$ （ここで $R^{11}$ は水素または低級アルキル等）、 $-CR^{12}R^{13}CO-$ 、 $-(CR^{12}R^{13})mO-$ または $-O(CR^{12}R^{13})m-$ （ここで $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $m$ は1～3の整数）等であり、 $X^2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{14}-$ （ここで $R^{14}$ は水素または低級アルキル等、 $R^{14}$ は $R^6$ と共に隣接する原子と一緒にになって環を形成してもよい）または $-CR^{15}R^{16}-$ （ここで $R^{15}$ および $R^{16}$ は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $R^{15}$ は $R^6$ または $R^{10}$ と共に隣接する炭素原子と一緒にになって環を形成してもよく、 $R^{16}$ は $R^9$ と一緒にになって結合を形成してもよい）であり、 $X^3$ は $COOR^{17}$ または $C(=NR^{17})NR^1$  $^8OR^{19}$ 等である）

で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【選択図】 なし

特願 2004-167941

出願人履歴情報

識別番号

[000001926]

1. 変更年月日

1990年 8月23日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

氏 名

塩野義製薬株式会社

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP04/017706

International filing date: 29 November 2004 (29.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-167941  
Filing date: 07 June 2004 (07.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**